

## Resúmenes SIIC

### ● ESTUDIAN LA RESPUESTA TISULAR A LA ANGIOTENSINA II INTERSTICIAL

Potsdam, Alemania

La angiotensina II parece ejercer un efecto tisular específico en la regulación de la lipólisis y del metabolismo de la glucosa. Sin embargo, aplicada en forma intersticial no modifica considerablemente el flujo sanguíneo

**Hypertension** 41:37-41 Ene 2003

*Autores:*

Boschmann M, Jordan J, Adams F y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

German Institute of Human Nutrition, Potsdam, Alemania

*Título original:*

[Tissue-Specific Response to Interstitial Angiotensin II in Humans]

*Título en castellano:*

Especificidad Tisular de la Respuesta a la Angiotensina II Intersticial en el Hombre

#### Introducción

La angiotensina II (AII) interviene en forma esencial en la regulación del tono vascular y en la homeostasis del agua y electrolitos. Por ello puede contribuir con el desarrollo de hipertensión esencial.

La AII, recuerdan los autores, se genera en el espacio intersticial e intravascular. Los componentes locales y sistémicos del sistema renina-angiotensina están moderadamente elevados en sujetos normotensos obesos pero son sustancialmente más altos en individuos obesos con hipertensión.

La concentración intersticial e intravascular de la AII parece estar regulada en forma independiente. Por ejemplo, en ratas, el nivel de AII en el intersticio renal es mucho más alto que el plasmático. En este modelo, la inhibición aguda de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) reduce marcadamente la concentración plasmática de AII pero la AII intersticial no se modifica.

El hecho de que la AII intravascular e intersticial se regulen en forma independiente sugiere efectos fisiológicos distintos en ambos compartimientos. La AII intravascular induce un aumento importante del tono vascular mediante la estimulación de los receptores tipo 1 (AT1) mientras que la AII intersticial es causa de un descenso moderado del flujo sanguíneo en tejido adiposo. No obstante, aún se conoce poco la fisiología de la AII intersticial en el hombre. En el estudio se analiza el efecto de la AII sobre la perfusión tisular, metabolismo y liberación de norepinefrina en el intersticio de músculo esquelético (preponderantemente productor de energía) y en tejido adiposo (predominantemente almacenador de energía) mediante un modelo de microdiálisis.

#### Métodos

Se incluyeron 8 hombres sanos, no fumadores. Se colocaron dos catéteres de microdiálisis en el tejido adiposo subcutáneo del abdomen y en el cuádriceps. Luego de la inserción de los dispositivos, se inició la perfusión con un índice de flujo de 2 gl/minuto con solución Ringer, suplementada con etanol, L-NAME, un bloqueante de la sintetasa de óxido nítrico (ON) o D-NAME (que no ejerce bloqueo enzimático). Se aplicó AII en concentración de 0.01, 0.1 y 1 g/mol/l y se valoró el flujo sanguíneo y la concentración de glicerol, glucosa, piruvato y lactato en el dializado. Finalmente se agregó nitroprusiato, un dador de ON, a la mayor concentración de AII.

La concentración de etanol en el líquido de diálisis y de perfusión (*outflow/inflow*, índice de etanol, IE) se conoció por ensayo enzimático.

#### Resultados

La frecuencia cardíaca y la presión arterial no se modificaron durante la perfusión local de músculo y tejido adiposo con AII.

La presencia de D-NAME no influyó en la concentración de glucosa, lactato, piruvato y glicerol en el líquido de diálisis por lo que estos experimentos se consideraron controles.

El IE basal fue de aproximadamente 0.30 y 0.08 en tejido adiposo y músculo, respectivamente, sin diferencias en los experimentos con L y D-NAME.

La AII no se asoció con ninguna modificación importante en el IE en ninguno de los tejidos, ni con D-NAME ni con L-NAME. El agregado final de nitroprusiato se acompañó de un descenso significativo en el IE en ambos tejidos.

No se registraron cambios significativos en la concentración de glucosa y lactato durante la perfusión de AII en ninguna de las localizaciones. Sin embargo, el nivel de glucosa aumentó considerablemente en el dializado de tejido adiposo y de músculo, luego de la administración de nitroprusiato. El fármaco no modificó la concentración de lactato en ninguno de los dos dializados.

La AII modificó en forma distintiva el glicerol del dializado.

En tejido adiposo, el glicerol aumentó en forma dependiente de la dosis, en presencia de D-NAME y L-NAME.

Sin embargo, y aunque las diferencias no alcanzaron poder estadístico, todas las concentraciones usadas de AII se asociaron con mayor nivel de glicerol en el dializado en presencia de L-NAME. El agregado de nitroprusiato se asoció con un descenso en el nivel de glicerol en el dializado (D-NAME = L-NAME).

En músculo, la AII indujo un descenso dependiente de la dosis en el glicerol del dializado ( $p < 0.007$ ), sin diferencias en los experimentos con D-NAME y L-NAME. Luego del agregado de nitroprusiato, el glicerol volvió a los valores basales. El nivel de piruvato en el dializado aumentó en relación con la dosis de AII en músculo (D-NAME = L-NAME). En consecuencia, la relación entre lactato y piruvato disminuyó en relación con la dosis, nuevamente sin diferencias con el uso de D-NAME y L-NAME. El agregado de nitroprusiato se asoció con normalización de la concentración de piruvato y de la relación entre lactato y piruvato.

Con la finalidad de saber si la AII facilita la neurotransmisión simpática, los dos tejidos fueron perfundidos con AII o con isoproterenol. En tejido adiposo, la concentración de norepinefrina en el dializado aumentó durante la perfusión de 0.01 gmol/l de AII sin aumento mayor con dosis más altas. En cambio, la perfusión de isoproterenol se acompañó de un aumento en el nivel de norepinefrina, en relación con la dosis. En músculo, la concentración de norepinefrina en el dializado no se modificó con la infusión de AII en ninguna de las tres dosis pero aumentó con la perfusión de isoproterenol.

#### Discusión

El principal hallazgo del estudio es que la aplicación de AII en forma intersticial desencadena modificaciones hemodinámicas y metabólicas que no pueden predecirse a partir de las observaciones intravasculares. Los autores recuerdan que la AII, cuando se administra en el espacio intravascular, es un fuerte vasoconstrictor. En cambio, los resultados del estudio muestran que la AII ejerce sólo un efecto mínimo sobre la perfusión de tejido adiposo o de músculo cuando se la aplica en el espacio intersticial. La ausencia de un efecto hemodinámico considerable en ninguno de los tejidos evaluados podría indicar que la AII en el espacio intersticial es menos importante en la regulación del flujo sanguíneo que la AII intravascular. Los autores señalan que la elección de la técnica de dilución de etanol, basada en el principio Fick, es útil para determinar cambios en el flujo sanguíneo tisular.

Los hallazgos actuales también revelan una interacción sutil entre la estimulación adrenérgica y el ON y ponen de manifiesto que las observaciones a partir de estudios intravasculares no predicen la respuesta tisular a la AII intersticial.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál es el efecto de la angiotensina II a nivel intersticial?

- A. Depende del tejido.
- B. No tiene ningún efecto.
- D. Predecible por las acciones intravasculares.
- E. Depende enteramente de la presencia de óxido nítrico.

**Respuesta Correcta**

---

## INFLUENCIA DE LA PERDIDA DE PESO Y DE LOS CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA EN MARCADORES DE INFLAMACION

Naples, Italia

Un programa multidisciplinario destinado a la reducción de peso y a modificar en forma favorable el estilo de vida puede asociarse con descenso en los niveles de los marcadores de inflamación vascular y de la resistencia a la insulina

**JAMA** 289: 1799-1804 Abr 2003

*Autores:*

Esposito K, Pontillo A, Di Palo C y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Center for Obesity Management of Geriatrics and Metabolic Diseases, Second University of Naples, Italia

*Título original:*

[Effect of Weight Loss and Lifestyle Changes on Vascular Inflammatory Markers in Obese Women. A Randomized Trial]

*Título en castellano:*

Efecto de la Pérdida de Peso y de las Modificaciones en el Estilo de Vida sobre Marcadores de Inflamación Vascular en Mujeres Obesas. Estudio Aleatorizado

#### Introducción

La incidencia de obesidad ha aumentado considerablemente en los últimos años. Más de 54 millones de norteamericanos están actualmente realizando diversas dietas pero la epidemia de obesidad no parece detenerse. Se sabe que el sobrepeso es un factor de riesgo cardiovascular. Los adipocitos sintetizan y liberan varias interleuquinas (IL), como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-ALFA) y adiponectina. Los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, como IL-6, IL-18 y TNF-ALFA y de proteína C reactiva (PCR) -un marcador sensible de inflamación- se asocian con la masa grasa y con marcadores de riesgo cardiovascular. Más aun, algunas de estas moléculas han sido involucradas en eventos trombóticos.

En este estudio que incluyó a mujeres obesas, los autores determinan la concentración de marcadores de inflamación y de adiponectina, una nueva citoquina con propiedades antiinflamatorias y metabólicas. Además, analizan la influencia de la reducción del peso en el nivel y la interacción de dichos marcadores.

## Métodos

Entre 1999 y 2002 se reclutaron mujeres de 20 a 46 años con obesidad. Las participantes realizaban menos de una hora de actividad física por semana y no habían tomado parte de programas destinados a reducir el peso en los 6 meses previos. Se excluyeron mujeres con diabetes tipo 2 y aquellas con intolerancia a la glucosa, hipertensión, enfermedad cardiovascular, trastornos psiquiátricos, abuso de alcohol (ingesta de 500 g por semana o más en el último año), tabaquismo actual o tratadas con alguna medicación. Las pacientes fueron asignadas a un grupo control (información escrita y oral sobre una alimentación sana y sobre el beneficio de la actividad física) o a un programa de intervención. Las mujeres de este último grupo recibieron pautas específicas para lograr el descenso del 10% o más del peso corporal, recomendaciones generales de estilo de vida y ayuda psicológica. La ingesta promedio de calorías se estableció en 1 300 kcal/día durante el primer año y de 1 500 kcal/día durante el segundo año. La dieta debía estar compuesta por un 50% a un 60% de carbohidratos, un 15% a un 20% de proteínas, menos de un 30% de grasas totales (menos del 10% de grasas saturadas, entre un 10% a un 15% de grasas monoinsaturadas, entre un 5% a un 8% de grasas poliinsaturadas) y 18 g de fibra por cada 1 000 kcal. Los autores recuerdan que este esquema de alimentación es similar a la dieta mediterránea, considerada por la *American Heart Association* como una posible herramienta para reducir el riesgo cardiovascular. Las mujeres de este grupo también recibieron pautas individuales relacionadas con la actividad física que debían aumentar gradualmente. Se efectuaron controles mensuales en el primer año y cada dos meses en el año siguiente. La ingesta de nutrientes en 24 horas se calculó a partir de las tablas alimentarias y de los registros diarios de las enfermas. La sensibilidad a la insulina se conoció con el modelo de la homeostasis (HOMA). Se determinó el nivel de IL-6, IL-18, PCR, adiponectina, insulina, distintos lípidos, ácidos grasos libres en plasma (AGLP) e insulina.

## Resultados

Un total de 120 mujeres fueron asignadas al grupo control y al programa de intervención (60 en cada uno de ellos). Las participantes de ambos grupos eran comparables y todas eran sanas y premenopáusicas. El IMC osciló entre 30 y 49. Como era de esperar, en forma basal, la concentración de IL-6, IL-18 y PCR fue más alta que los valores correspondientes para mujeres no obesas. En cambio, el nivel de adiponectina fue inferior en las participantes. El modelo de variables únicas reveló que el nivel sérico de IL-6 se asoció en forma positiva mientras que la adiponectina lo hizo en forma negativa con el IMC, circunferencia de cintura y cadera (CCC), insulina, HOMA y AGLP. El modelo de regresión múltiple indicó que sólo el IMC y la sensibilidad a la insulina se asociaron independientemente con la IL-6 (en forma positiva) o con adiponectina (en forma negativa). Luego de 2 años, las mujeres del grupo activo consumían un mayor porcentaje de energía en forma de carbohidratos complejos, proteínas y grasas monoinsaturadas; la dieta tenía una menor relación entre ácidos grasos omega 6 y omega 3 y refirieron menor consumo de energía, grasas saturadas y colesterol en comparación con los controles. Por su parte, la actividad física había aumentado más en el grupo activo que en el grupo control.

A los 24 meses se registró un descenso del peso corporal, del IMC, de la CCC, presión arterial, glucemia, insulina y HOMA, triglicéridos y AGLP en todas las participantes, aunque las modificaciones fueron más marcadas en las mujeres del grupo activo. Asimismo, el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) se elevó en forma más importante en las pacientes del programa. En estas últimas se constató un descenso significativo del nivel de IL-6, IL-18 y PCR mientras que la adiponectina aumentó en forma sustancial respecto de los controles. En el grupo de intervención, los cambios en la concentración de citoquinas y PCR se relacionaron con la disminución del IMC. Los AGLP y la adiponectina fueron parámetros predictivos de la sensibilidad a la insulina y explicaron aproximadamente el 65% de la variabilidad en esta medición.

## Comentario

El registro transversal, al inicio del estudio, confirmó asociaciones significativas entre las variables metabólicas y el nivel de marcadores de inflamación vascular. Se registraron relaciones positivas entre el IMC, peso corporal, CCC y concentración de PCR, IL-6 e IL-18, fenómeno que sugiere que el tejido adiposo podría contribuir con la producción de dichos marcadores.

Los mecanismos celulares por los cuales la IL-6 alta y la adiponectina baja inducen resistencia a la insulina se desconocen. Sin embargo, se sabe que la IL-6 en el hombre aumenta los AGLP y la oxidación de las grasas. El estudio confirma que es posible la reducción del peso a largo plazo cuando se emplea un abordaje multidisciplinario. De hecho, los beneficios fueron mayores en las mujeres del grupo activo respecto de las del grupo control.

Los marcadores inflamatorios que mejoraron luego de dos años están asociados con riesgo de futuros eventos trombóticos por desestabilización de las plaquetas. La relación entre obesidad e inflamación ya ha sido sugerida por varios estudios y los hallazgos actuales la confirman. La reducción sostenida del peso acompañada del descenso de los marcadores de inflamación y de la mejoría en la sensibilidad a la insulina justifican plenamente considerar programas de abordaje múltiple en mujeres con obesidad.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué efecto tiene la reducción de peso en mujeres obesas?

- A. Reduce el nivel de citoquinas proinflamatorias.
- B. Aumenta la concentración de adiponectina.
- C. Mejora la sensibilidad a la insulina.
- D. Todos ellos.

[Respuesta Correcta](#)

## 

París, Francia

El efecto hipolipemiante aditivo del ezetimibe optimiza el tratamiento de trastornos lipídicos refractarios a la terapia convencional

**Circulation** 107: 3124-3128 2003

*Autores:*

Bruckert E, Giral P y Tellier P

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Service d' Endocrinologie-Métabolisme, AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, París, Francia

*Título original:*

[Perspectives in Cholesterol Therapy. The Role of Ezetimibe, a New Selective Inhibitor of Intestinal Cholesterol Absorption]

*Título en castellano:*

Perspectivas en la Terapia Reductora del Colesterol. Papel del Ezetimibe, un Nuevo Inhibidor Selectivo de la Absorción Intestinal del Colesterol

### Introducción

La reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) es un factor esencial en la prevención de la enfermedad coronaria (EC). La mayor reducción de la morbilidad y mortalidad asociada con la EC se ha logrado con las estatinas.

Los niveles óptimos de LDLc ascienden a 100 mg/dl y a 115 mg/dl en sujetos de riesgo elevado, según las pautas norteamericanas y europeas, respectivamente. Para lograr estos objetivos terapéuticos, las estatinas se convirtieron en la base de la terapia hipolipemiante.

Estos agentes constituyen las opciones de primera línea en la mayoría de los pacientes con hiperlipidemia en riesgo de presentar EC o sus manifestaciones recurrentes. Sin embargo, en la práctica diaria, a pesar de los avances en el tratamiento del perfil lipídico, las estrategias actuales para la reducción de LDLc se encuentran limitadas.

### Medidas para reducir el LDLc

Un estudio europeo reveló que sólo la mitad de los individuos con EC establecida tratados con hipolipemiantes alcanza los objetivos terapéuticos. Otro trabajo indicó que la terapia con estatinas produce reducciones en los niveles de LDLc significativamente inferiores a lo esperado. La falta de adhesión a la terapia es un motivo de la diferencia entre las pautas terapéuticas y los resultados en la práctica. Asimismo, ciertos aspectos de la tolerabilidad y perfil de seguridad de las estatinas constituyen un desafío terapéutico. Por lo tanto, se requieren terapias adicionales para mejorar la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Esta necesidad dirigió las investigaciones hacia nuevos mecanismos como la inhibición de la absorción intestinal de colesterol, principal mecanismo de acción del ezetimibe. La combinación de agentes con diferentes efectos en el metabolismo del colesterol podrían complementar las acciones de las estatinas.

### Mecanismo de acción del ezetimibe

El ezetimibe es un inhibidor de la absorción de colesterol potente y selectivo que reduce el ingreso de colesterol al hígado, fenómeno que promueve la síntesis de receptores de LDL y la reducción del LDLc sérico. Además, inhibe la absorción de fitoesteroles. El nivel del colesterol plasmático depende de la síntesis de novo, de la absorción del colesterol de la dieta y de su eliminación de la sangre. La evidencia reciente sustenta la existencia de un transportador específico que facilita la movilización del colesterol de las micelas de los ácidos biliares hacia el ribete en cepillo de los enterocitos. Este mecanismo del transporte del colesterol fue utilizado como objetivo terapéutico en la elaboración de nuevos agentes como el ezetimibe.

### Farmacología del ezetimibe

El agente es sometido a rápida y amplia glucuronidación a nivel de la pared intestinal y el hígado. La vida media de eliminación de la droga y del ezetimibe-glucoronido es de 22 horas, lo que permite su administración en una dosis diaria. Los autores destacan que la farmacocinética del agente no depende de la edad, sexo ni de las funciones hepática y renal. El efecto hipolipemiante del fármaco se correlaciona con la dosis y concentración en plasma. Un estudio de 399 individuos tratados con placebo, 0.25, 1, 5 o 10 mg de ezetimibe una vez al día mostró una reducción del LDLc del 0%, 12.7%, 14.7% y 15.8%, respectivamente. Por otra parte, los estudios farmacocinéticos con estatinas, fibratos y ezetimibe no revelaron interacciones farmacológicas importantes. El agente tampoco posee interacciones significativas con warfarina, glipizida, digoxina, anticonceptivos orales, antiácidos y cimetidina. No obstante, la colestiramina reduce las concentraciones plasmáticas de ezetimibe en un 55%.

**Empleo del ezetimibe en pacientes con hipercolesterolemia primaria** En sujetos con hipercolesterolemia primaria, la administración de 10 mg de ezetimibe redujo significativamente los niveles de LDLc en un 18%, aumentó el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad un 3.5% y redujo los niveles de triglicéridos (TG) en un 5% en comparación con el placebo. El tratamiento fue bien tolerado y no presentó incidencia importante de eventos adversos.

Por lo tanto, se trata de un agente hipolipemiante seguro y eficaz en pacientes que no toleran la terapia de primera línea con estatinas.

Su combinación con estatinas puede verse limitada por el mayor riesgo de efectos adversos, menor cumplimiento e interacciones farmacológicas. Sin embargo, la adición de 10 mg de ezetimibe al tratamiento con estatinas puede reducir el riesgo de eventos adversos asociados con el empleo de dosis elevadas de estas últimas.

En una experiencia con 769 pacientes, la combinación de ezetimibe con una estatina produjo una reducción del 21.4% en los niveles del LDLc; el 71.5% de los sujetos tratados con este régimen alcanzó el objetivo terapéutico en la evaluación final, cifra que descendió al 18.9% entre quienes recibieron estatina y placebo. En 4 estudios de fase III que incluyeron a 2 382 pacientes, la coadministración de 10 mg diarios de ezetimibe con una estatina redujo el LDLc en un 21% respecto de la monoterapia con estatina.

La disminución de TG varió del 20% al 28% y el HDLc aumentó entre el 8% y 11%; los perfiles de seguridad clínico y de laboratorio de la combinación fueron similares a los de la estatina sola o placebo. Además, la combinación del ezetimibe con una estatina facilita el logro del objetivo terapéutico en sujetos de riesgo elevado que presentan EC o con hipercolesterolemia refractaria cuyos valores medios de LDLc colesterol ascienden a 187 mg/dl. Por lo tanto, debería combinarse con una estatina en los casos en los que no se logra la reducción apropiada del LDLc con dieta y estatinas.

**Tratamiento de la forma homocigota de la hipercolesterolemia familiar y la sitosterolemia** La hipercolesterolemia familiar homocigota cursa con niveles muy elevados de LDLc que incrementan notablemente el riesgo de EC prematura. A pesar de la terapia agresiva que combina dieta, dosis elevadas de estatinas y otros hipolipemiantes, los niveles de LDLc se mantienen altos en la mayoría de los casos. En un estudio de 12 semanas de duración, la combinación de 10 mg de ezetimibe con 40 u 80 mg de una estatina produjo una reducción del 20.7% en los niveles de LDLc. Probablemente, el mecanismo de acción del ezetimibe no resulte afectado por la fisiopatogenia de esta enfermedad. Los niveles plasmáticos y tisulares de los fitoesteroles se encuentran elevados en la sitosterolemia, lo cual aumenta el riesgo de aterosclerosis prematura. Ocho semanas de terapia con 10 mg de ezetimibe disminuyeron los niveles de sitosterol en un 21% y los de campesterol en 24.3%.

#### Próximos pasos

Un estudio demostró que la coadministración de 10 mg de ezetimibe y 200 mg de fenofibrato produjo una reducción significativa de los niveles de LDLc (36.3%) en comparación con placebo (10.1%), fenofibrato solo (22.3%) o ezetimibe solo (13.5%). Otros trabajos deberán evaluar la rosiglitazona y pioglitazona, dado que aumentan la sensibilidad a la insulina, reducen los TG y elevan el HDLc, aunque la primera incrementa los niveles de LDLc. La combinación de ezetimibe con niacina, con o sin una estatina, constituye una opción terapéutica en ciertos trastornos lipídicos graves.

Es necesaria información adicional para valorar la eficacia de la administración conjunta de ezetimibe y resinas secuestrantes de ácidos biliares debido a las interacciones farmacológicas. Queda por establecer la relación entre beneficio y riesgo de la terapia con ezetimibe.

#### Conclusión

El ezetimibe ofrece una reducción adicional de los niveles de LDLc de hasta el 20%. Este efecto aditivo es necesario en el tratamiento de trastornos refractarios a la terapia hipolipemiente convencional. En general, posibilitará que un mayor número de pacientes alcance el objetivo terapéutico con un perfil de seguridad aceptable. Por último, el desarrollo de nuevos estudios permitirá seleccionar al grupo de pacientes que obtendrá mayor beneficio con el empleo de este agente.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál es el mecanismo de acción del ezetimibe?

- A. Fijación de ácidos biliares.
- B. Inhibición de la absorción intestinal de colesterol.
- C. Bloqueo de la síntesis del colesterol hepático.
- D. Inhibición de la lipasa lipoproteica.

**Respuesta Correcta**

## USO RACIONAL DE LOS SUPLEMENTOS DE VITAMINAS

EE.UU.

Dado que la administración de vitaminas no sirve como sustituto de una alimentación saludable, los pacientes deberían recibir información acerca de los beneficios de consumir frutas y vegetales, como también acerca de las comidas y nutrientes que deberían evitarse

**Annals of Internal Medicine** 139:51-55 Jul 2003

*Autores:*

*Institución/es participante/s en la investigación:*

U.S. Preventive Services Task Force, EE.UU.

*Título original:*

[Routine Vitamin Supplementation to Prevent Cancer and Cardiovascular Disease: Recommendations and Rationale]

*Título en castellano:*

Suplementos Vitamínicos de Rutina para Prevenir el Cáncer y las Enfermedades Cardiovasculares: Recomendaciones y Racionalidad de su Uso

#### Consideraciones clínicas

El U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) no realizó una revisión de la evidencia vinculada con el uso de suplementos vitamínicos en pacientes con deficiencias nutricionales -conocidas o potenciales-, incluyendo mujeres embarazadas o en etapa de lactancia, niños, personas de edad avanzada y pacientes con enfermedades crónicas. Los suplementos alimentarios podrían ser apropiados para las personas en las que su alimentación no brinda el ingreso nutricional recomendado de vitaminas específicas. En estos casos es posible

que los individuos quieran consultar con un profesional acerca de si los suplementos vitamínicos son adecuados. A excepción de las vitaminas para las que existe la evidencia de que resultan perjudiciales para la salud (por ejemplo, el suplemento de beta carotenos en fumadores), existen pocas razones para desalentar a la gente con respecto al empleo de suplementos vitamínicos. Sin embargo, se les debería recordar a los pacientes que la administración de vitaminas no sirve para reemplazar una alimentación saludable. Todos los pacientes deberían recibir información acerca de los beneficios de una alimentación rica en frutas y vegetales, así como información sobre comidas y nutrientes que deberían evitarse.

A los pacientes que eligen tomar vitaminas se los debería alentar para tomar sólo las dosis recomendadas. Algunas vitaminas, como la A y la D, podrían ser perjudiciales en dosis más elevadas; de esta manera, las dosis que exceden en gran medida las cantidades recomendadas deberían tomarse con cuidado, así como considerar si los potenciales beneficios compensarían los posibles daños. Las vitaminas y minerales que se venden en los EE.UU. se clasifican como «suplementos alimentarios». Cuando poseen el sello de la farmacopea de los EE.UU., éste indica que existe un cierto grado de control de calidad con respecto a su contenido. De cualquier modo, la imprecisión sobre contenido y concentración de los ingredientes podría imponer un riesgo teórico que no se refleja en los estudios clínicos que utilizan compuestos calibrados. Los efectos adversos de los beta carotenos en fumadores se han observado primariamente en aquellos que toman altas dosis de suplementos. No existe evidencia que sugiera que los beta carotenos son perjudiciales para los fumadores cuando se lo ingiere en niveles similares a los que se encuentra naturalmente en las comidas.

El USPSTF no realizó una revisión de la evidencia que apoya el uso de suplementos con ácido fólico en mujeres embarazadas para reducir los defectos del tubo neural. En 1996 recomendó la suplementación con ácido fólico en todas las mujeres que tuvieran la posibilidad de quedar embarazadas.

Los profesionales y los pacientes deberían discutir la posible necesidad de usar suplementos vitamínicos cuando se toman determinados medicamentos (por ejemplo, suplementos de ácido fólico para los pacientes que toman metotrexato).

#### **Evidencia científica**

Las revisiones del USPSTF se centran en la calidad de la evidencia con respecto al uso de rutina de suplementos vitamínicos para la prevención del cáncer y de enfermedades cardiovasculares. Estas revisiones fueron tomadas debido a la creciente evidencia epidemiológica de que los factores vinculados con la alimentación podrían desempeñar algún papel en la etiología de estas enfermedades. Las revisiones se centran en investigaciones prospectivas de los suplementos vitamínicos y observaciones sobre asociaciones entre el uso de suplementos específicos y riesgo de cáncer o enfermedad cardiovascular.

Por su parte, el valor del uso de vitaminas que naturalmente se encuentran en las comidas, el uso de suplementos vitamínicos para la prevención de otras patologías (defectos en el tubo neural) y el uso de suplementos vitamínicos para la prevención secundaria de complicaciones en pacientes con enfermedades preexistentes se encuentra fuera del alcance de estas revisiones.

#### **Vitamina A**

Ningún estudio prospectivo ha examinado en forma aislada los efectos del uso de suplementos con vitamina A sobre el riesgo de cáncer. Las observaciones no proporcionan evidencia de que dichos suplementos eviten el cáncer en los hombres, mientras que en las mujeres se ha informado una asociación inversa estadísticamente significativa entre el uso de suplementos de vitamina A y riesgo de cáncer de colon y de mama. A pesar de los esfuerzos para realizar un ajuste de las variables que podrían confundir los resultados, el diseño de estos estudios (de observación, no aleatorizados) hace que sea difícil evaluar en qué medida el riesgo reducido de cáncer es atribuible a la vitamina A o a otras características de las mujeres que toman suplementos de vitamina A. Tampoco se encuentra evidencia disponible de investigaciones prospectivas vinculadas con el uso de vitamina A en forma aislada en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Un estudio de alta calidad encontró que los suplementos de vitamina A no tendrían efecto en la reducción de la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

#### **Vitamina C**

No se ha informado de ningún estudio de prevención primaria que evalúe el efecto del uso aislado de suplementos de vitamina C sobre el cáncer y la enfermedad cardiovascular. Los estudios de observación generalmente no han demostrado asociaciones estadísticamente significativas entre el uso de suplementos de vitamina C y el riesgo de cáncer de mama, próstata, colon o pulmón. Las observaciones que examinan los efectos de la vitamina C sobre la enfermedad cardiovascular han arrojado resultados heterogéneos.

#### **Vitamina E**

Sólo unas pocas investigaciones han examinado los efectos de la vitamina E en la prevención primaria del cáncer o la enfermedad cardiovascular. Un estudio aleatorizado y controlado que incluyó fumadores finlandeses permitió comprobar que los suplementos con vitamina E no tienen un efecto protector contra el cáncer de pulmón pero podrían tener un efecto beneficioso sobre el cáncer de próstata. Debido a que este tipo de cáncer no fue uno de los objetivos a evaluar y a ciertas limitaciones del estudio, se requeriría mayor evidencia para confirmar este hallazgo. Las observaciones han mostrado una asociación que no resulta estadísticamente significativa entre el uso de vitamina E y el riesgo de cáncer de próstata, pulmón o mama. Otro estudio sugirió que la vitamina E tendría un efecto protector contra el cáncer de colon, pero la influencia de variables que puedan ocasionar confusiones no puede excluirse por completo. Entre los estudios de prevención primaria, dos investigaciones de calidad no pudieron encontrar beneficios estadísticamente significativos en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Sólo uno entre siete estudios que evaluaron el papel de la vitamina E en la prevención secundaria, demostró una reducción estadísticamente significativa de episodios cardiovasculares. Algunos estudios prospectivos han sugerido la existencia de un beneficio significativo pero los resultados son mixtos y no puede excluirse la influencia de factores que generan confusión.

#### **Beta caroteno**

Existe una considerable evidencia que sugiere que los suplementos con beta carotenos no reducen el riesgo de cáncer de pulmón, próstata, colon, mama y piel (no melanoma). Los suplementos con beta carotenos se asociaron con un riesgo aumentado de cáncer de pulmón entre los fumadores. Por su parte, diversos estudios no han demostrado la existencia de un riesgo reducido de episodios cardiovasculares o muerte en personas

que reciben este tipo de suplementos.

#### **Combinaciones de vitaminas antioxidantes**

Los estudios que evalúan los efectos de los suplementos combinados de vitaminas antioxidantes para prevenir el cáncer han arrojado resultados mixtos. Un estudio reciente informó que el efecto de la administración diaria de estos suplementos (vitaminas E, C y beta caroteno) no producía efectos estadísticamente significativos. Algunos estudios han sugerido que las vitaminas antioxidantes provocarían efectos adversos en pacientes con cáncer, pero es posible que ello se deba a la inclusión del beta caroteno. Algunas observaciones sobre combinaciones de vitaminas antioxidantes han sugerido la existencia de beneficios en la prevención de la enfermedad cardiovascular, pero otros estudios no lo han podido constatar. Por último, un estudio de prevención secundaria mostró un incremento en la mortalidad por diferentes causas en mujeres que toman suplementos antioxidantes.

#### **Combinaciones con múltiples vitaminas**

Al examinar el posible beneficio de tomar dosis suplementarias de ácido fólico y vitamina B se pudo demostrar que la administración de suplementos con ácido fólico se asoció con una reducción del riesgo de cáncer de colon, aunque este efecto protector requeriría confirmación en futuros estudios. Existe, por otra parte, evidencia contradictoria en relación con el uso de complejos multivitamínicos y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Algunos estudios informaron una reducción estadísticamente significativa de episodios coronarios, mientras que otros no mostraron efectos estadísticamente significativos sobre la mortalidad.

#### **Potenciales daños de los suplementos vitamínicos**

Numerosos efectos adversos conocidos son provocados por la administración de dosis excesivas de vitaminas. Por ejemplo, dosis moderadas de vitamina A pueden reducir la densidad mineral ósea y altas dosis pueden ser hepatotóxicas o teratogénicas. A su vez, se ha podido observar un pequeño pero estadísticamente significativo incremento de la mortalidad por cáncer de pulmón en estudios de fumadores que reciben suplementos con beta carotenos. No obstante, se requerirían más estudios para comprender mejor los daños que puede ocasionar el uso de suplementos vitamínicos.

#### **Discusión**

Los hallazgos de las revisiones del USPSTF deben ubicarse en su contexto porque se centran sólo en suplementos vitamínicos y su papel en la prevención del cáncer y la enfermedad cardiovascular. El valor de tomar suplementos vitamínicos con otros propósitos, como el uso de suplementos con ácido fólico en mujeres con posibilidades de quedar embarazadas a fin de prevenir el nacimiento de niños con defectos del tubo neural tiene un importante apoyo científico. Aunque los beneficios del uso de suplementos vitamínicos sobre el estado de salud continúan siendo inciertos, existe una evidencia más uniforme de que una alimentación rica en frutas, vegetales y legumbres tiene importantes beneficios; es decir que otros constituyentes, además de las vitaminas, podrían dar cuenta de los beneficios que aporta dicha alimentación. Los suplementos de la dieta con ácido fólico, vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina) y vitamina B<sub>12</sub> (sola o en combinación) parecen reducir los niveles plasmáticos de homocisteína (los niveles plasmáticos elevados de homocisteína podrían ser un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular). Sin embargo, aún falta evidencia definitiva que confirme el papel de los suplementos vitamínicos sobre el riesgo cardiovascular. Los resultados de un estudio de prevención secundaria podrían encontrarse disponibles dentro de los próximos años.

#### **Otras recomendaciones**

La American Academy of Family Physicians afirma que la decisión de prescribir suplementos vitamínicos debe establecerse sobre la base de cada individuo en particular, y que ello depende de la decisión profesional basada en la evidencia de los posibles beneficios así como de la falta de efectos perjudiciales. Por su parte, un equipo canadiense se encuentra actualmente realizando una revisión acerca del papel de la vitamina E en la prevención de la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Finalmente, la American Cancer Society recomienda una alimentación bien equilibrada y no apoya el uso de suplementos vitamínicos y minerales como intervenciones preventivas o terapéuticas. Por su parte, las recomendaciones alimentarias de la American Heart Association para el año 2000 se centraron en la idea de que los suplementos de vitaminas y minerales no debían ser considerados sustitutos de una alimentación nutritiva y equilibrada rica en frutas, vegetales y granos.