

Papel de los antioxidantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular

José A. Páramo, M.^a Jesús Orbe y José A. Rodríguez

Unidad de Aterosclerosis. División de Fisiopatología Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

La aterosclerosis coronaria y sus complicaciones trombóticas constituyen la primera causa de morbilidad y mortalidad en los países industrializados. La aterosclerosis es un proceso complejo caracterizado por el depósito de lipoproteínas plasmáticas y la proliferación celular en la pared arterial. Se trata de un proceso inflamatorio crónico que progresa a través de una serie de etapas que van desde la formación de la estría grasa hasta la placa de ateroma complicada, cuya rotura favorecerá la formación de un trombo responsable de síndromes clínicos coronarios, como angina inestable e infarto agudo de miocardio (IAM)^{1,2}.

Evidencias clínicas y experimentales acumuladas en las dos últimas décadas avalan la hipótesis de que un proceso oxidativo, con generación de radicales libres, ejerce un papel fundamental en la patogenia de la aterosclerosis. Concretamente, además de reducir la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), principal agente vasodilatador, conlleva la formación de diversas sustancias biológicamente activas que alteran la integridad del endotelio vascular y aumentan la expresión de moléculas de adhesión, facilitando el contacto con células inflamatorias y favoreciendo la internalización y ulterior oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), altamente aterogénicas³⁻⁵. Asimismo, el proceso oxidativo podría precipitar la aparición de síndromes clínicos coronarios al favorecer la proliferación de la íntima, fibrosis, calcificación, rotura de la placa y trombosis⁶.

Diversas recomendaciones dietéticas y de cambios de estilo de vida han demostrado ser beneficiosos en la reducción de los factores tradicionales de riesgo ateroesclerótico. Entre las primeras se ha propuesto el empleo de dietas con alto contenido en agentes antioxidantes, sobre la base de que estas sustancias inhibirían numerosas acciones proaterogénicas y protrombóticas relacionadas con los procesos oxidativos que se producen en la pared vascular en el curso de la aterosclerosis. En este trabajo se analiza el papel de la oxidación en la aterogénesis y se revisa el efecto antiaterogénico de los antioxidantes en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Papel de la oxidación en la iniciación y progresión de la aterosclerosis

El oxígeno resulta imprescindible para mantener las funciones vitales, ya que la energía necesaria para el metabolismo

celular se obtiene con la respiración. Sin embargo, el oxígeno es un elemento muy reactivo, capaz de alterar las macromoléculas biológicas a través de intermediarios derivados de su reducción incompleta: los metabolitos reactivos del oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS), que pueden ser radicales libres (hidroxilo, anión superóxido, etc.) o intermediarios estables (peróxido de hidrógeno, peroxinitritos, etc.). En las células los ROS se generan durante la fosforilización oxidativa en la cadena respiratoria mitocondrial, como consecuencia de la actividad de sistemas enzimáticos, como la xantina deshidrogenasa/oxidasa, la NADH/NADPH oxidasa, las lipoxigenasas, las ciclooxigenasas y las sintasas del NO. Los componentes principales (C, N, O, S) de las macromoléculas biológicas (hidratos de carbono, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos) pueden reaccionar con los ROS para oxidarse y generar más radicales libres o intermediarios estables, que a su vez pueden propagar (y amplificar) alteraciones oxidativas dentro de la célula, como la cascada de peroxidación lipídica en las membranas celulares. En condiciones fisiológicas tanto las células endoteliales (CE) como las células del músculo liso vascular (CMLV) son capaces de producir ROS desde una gran variedad de fuentes enzimáticas⁷.

Existen numerosas evidencias, tanto epidemiológicas como experimentales, que asocian de forma causal el desequilibrio oxidativo provocado por la producción incontrolada de ROS y otros radicales con la afección cardiovascular, especialmente la aterosclerosis y las situaciones de riesgo como hipercolesterolemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus⁸⁻¹⁰. La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial, compleja y progresiva con características de proceso inflamatorio crónico que se caracteriza por la acumulación de colesterol, la infiltración de células mononucleadas (monocito/macrófagos), la proliferación de CMLV y el depósito de matriz extracelular^{1,2}. Aunque los macrófagos apenas pueden captar las LDL nativas, éstas pueden acumularse en el espacio subendotelial de las arterias, donde sufren un proceso de oxidación moderada. Estas LDL mínimamente modificadas (mmLDL) son capaces de inducir la producción local de factores quimiotácticos (MCP-1, MCSF) y la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, selectinas, etc.), que facilitan tanto la llegada de monocitos como su diferenciación a macrófagos^{11,12}. Los macrófagos oxidan las mmLDL completamente e internalizan las LDL oxidadas (oxLDL) a través de *scavenger receptors*, en un proceso que conlleva la formación de células espumosas¹³. La acumulación de células espumosas conduce a la aparición de la estría grasa, que puede evolucionar hacia la lesión ateroesclerótica compleja a través de la proliferación de CMLV, la síntesis de matriz y el depósito de más colesterol (fig. 1). Avalan estos hechos *in vivo* la presencia de oxLDL en placas ateroescleróticas humanas¹⁴, así como la mayor cantidad de anticuerpos anti-oxLDL en la sangre de pacientes con aterosclerosis¹⁵. Las oxLDL presentan múltiples efectos en la pared vascular que aceleran el proceso hacia la lesión aterotrombótica

Palabras clave: Vitamina E. Vitamina C. Aterosclerosis. PAI-1. Antioxidantes.

Key words: Vitamin E. Vitamin C. Atherosclerosis. PAI-I. Antioxidants.

Correspondencia: Dr. J.A. Páramo.
Laboratorio de Investigación sobre la Aterosclerosis.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.
Irunlarrea, s/n. 31080 Pamplona.
Correo electrónico: japaramo@unav.es

Recibido el 4-1-2001; aceptado para su publicación el 23-2-2001

Med Clin (Barc) 2001; 116: 629-635

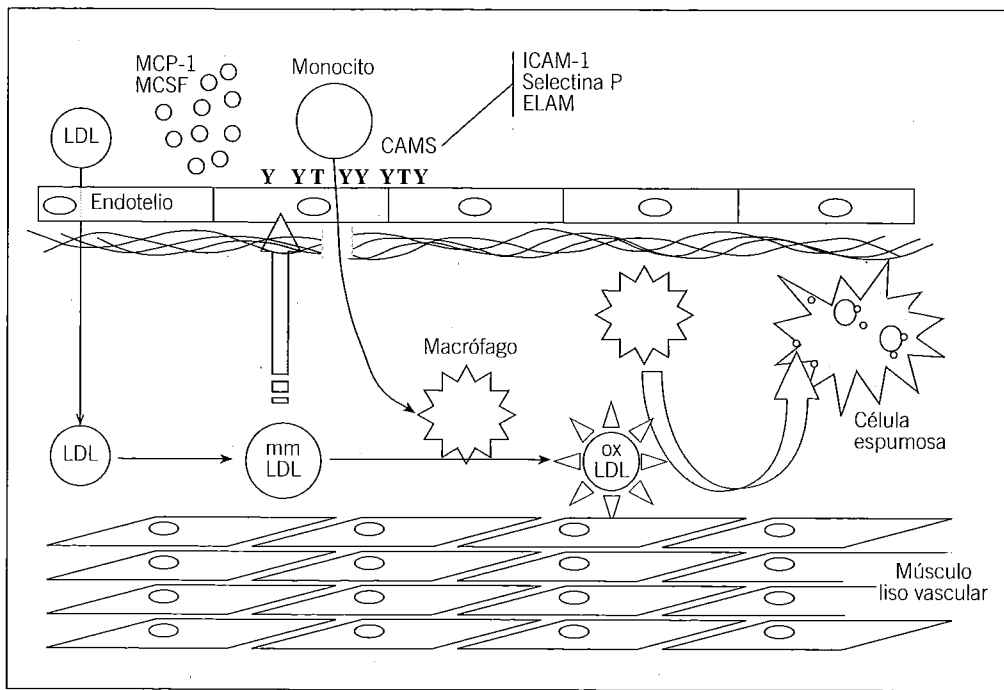


Fig. 1. Representación esquemática del papel de la oxidación lipídica en la iniciación y progresión de la aterosclerosis. Las LDL que penetran a través del endotelio son oxidadas en el subendotelio (oxLDL), por acción de los ROS y los enzimas oxidantes. Las oxLDL son captadas por los macrófagos, que se transforman en células espumosas. LDL: lipoproteínas de baja densidad; CAMS: moléculas de adhesión; MCP-1: factor quimiotáctico de monocitos; M-CSF: factor de crecimiento de monocitos; mm LDL: LDL mínimamente modificadas.

avanzada: son citotóxicas, facilitan la creación de un estado procoagulante, a través de la inducción de la expresión de factor tisular y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) e inhiben la producción de NO¹⁶⁻²⁰.

Además de oxidar los lípidos, los radicales libres pueden reaccionar con el NO que se produce en el endotelio vascular para generar compuestos que carecen de las actividades biológicas del NO y, de esta forma, evitar que el NO ejerza sus funciones sobre los vasos sanguíneos. Por ejemplo, el anión superóxido que se sintetiza en la pared vascular como consecuencia de la actividad NADH/NADPH deshidrogenasa puede reaccionar con el NO para formar el intermediario estable peroxinitrito; esta reacción, además de reducir la biodisponibilidad del NO, genera un ROS con propiedades citotóxicas.

Dadas las potenciales repercusiones patológicas del estrés oxidativo y la producción de radicales libres, resultaría conveniente poder medir estos parámetros, o la capacidad antioxidante, en los fluidos corporales. La sensibilidad y espe-

pecificidad que requiere este tipo de determinación han llevado a que actualmente se realicen determinaciones de oxLDL y la concentración de isoprostanos (productos de la peroxidación de ácidos grasos insaturados) en plasma. Estos métodos son más complejos y costosos que los indicadores de peroxidación lipídica utilizados tradicionalmente (TBARS, dienos conjugados).

Origen y características de los principales antioxidantes

Las moléculas antioxidantes, como la vitamina E, el ácido ascórbico y los carotenoides, reaccionan con los ROS antes que otras moléculas, e impiden la propagación de la oxidación. Los sistemas enzimáticos antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa o el sistema glutatión/glutatión reductasa, eliminan, neutralizan o transforman los ROS. Otros mecanismos de defensa antioxidante consisten en la eliminación de los productos oxidados y su sustitución por moléculas nuevas, así como la reparación/corrección de las modificaciones oxidativas introducidas en el ADN (fig. 2).

Vitamina E

A diferencia de la mayoría de las vitaminas, la vitamina E no es un cofactor enzimático, sino que este nutriente esencial funciona como antioxidante en el organismo humano. El término «vitamina E» engloba a todas las moléculas que presentan la actividad biológica del α -tocoferol, pero no la misma composición, ni biodisponibilidad. Aunque en la naturaleza hay ocho moléculas con la actividad de la vitamina E, el RRR- α -tocoferol o d- α -tocoferol es la de mayor biodisponibilidad y la que se usa como estándar. La vitamina E sintética es una mezcla de d- α -tocoferol y siete estereoisómeros, que en ensayos humanos presentan una menor actividad biológica y biodisponibilidad²¹.

El carácter liposoluble de la vitamina E explica su asociación con los lípidos y, particularmente, su presencia en el componente lipídico de las membranas celulares. El tocoferol se

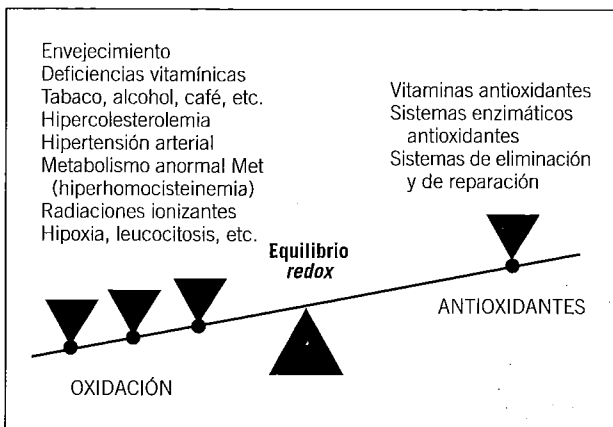


Fig. 2. El equilibrio redox fisiológico resulta del balance entre los mecanismos de oxidación y los sistemas antioxidantes celulares. Met: metionina.

absorbe en el sistema linfático a partir del intestino y entra en la sangre como componente de los quilomicrones; la mayor parte de la vitamina E en el plasma sanguíneo se encuentra en las lipoproteínas de baja densidad²². Su principal función consiste en neutralizar los radicales libres, originados por procesos metabólicos o bien por contaminantes (metales pesados, humo), e impedir que reaccionen con los ácidos grasos poliinsaturados, desencadenando una serie de reacciones oxidativas. La oxidación de la vitamina E conduce a la formación del radical tocoferilo, que puede reaccionar con el ácido ascórbico para regenerar el α -tocoferol.

Además de su actividad antioxidante, también se ha asignado a la vitamina E un papel anticancerígeno, así como regulador de la activación plaquetaria y de la expresión de algunos genes, como la proteínasa C²³⁻²⁵.

Los requerimientos nutricionales de vitamina E varían de forma individual, de acuerdo con la situación de estrés oxidativo del individuo. En humanos, el deficiente aporte dietético en vitamina E normalmente tarda mucho tiempo en manifestarse, y se ha relacionado con enfermedades degenerativas como un síndrome neurológico progresivo²⁶, el cáncer, la aterosclerosis y otras formas de enfermedad cardiovascular. La ingestión diaria recomendada de vitamina E varía de unos países a otros, de 6 a 10 mg de equivalentes de α -tocoferol. Las principales fuentes de vitamina E son los aceites vegetales, las nueces, las semillas de girasol y los granos de trigo.

Ácido ascórbico

El ácido ascórbico, o vitamina C, es un nutriente esencial sólo para un número reducido de especies animales, incluida la humana. Los alimentos más ricos en esta vitamina son las frutas, los vegetales y las hortalizas. Esta molécula, además de cofactor enzimático, es un antioxidante potente, capaz de inhibir la peroxidación lipídica y neutralizar el anión superóxido²⁷. Junto con el glutatión, el ácido ascórbico es uno de los principales agentes antioxidantes hidrosolubles intracelulares, así como un indicador del estado *redox* celular²⁸. Además de su actividad antioxidante, parece que el ácido ascórbico incrementa la biodisponibilidad del NO al aumentar la actividad de la eNOS, posiblemente a través de un efecto sobre el cofactor tetrahidrobiopterina²⁹.

En su papel de cofactor enzimático, es esencial para el funcionamiento de las prolilhidroxilasas del colágeno, de forma que en ausencia de la vitamina C no hay una hidroxilación adecuada del colágeno, que no puede formar una triple hélice estable y se degrada dentro de la célula, lo que se traduce en la fragilidad de los vasos sanguíneos, los tendones y la piel característicos del escorbuto.

Carotenoides

Los carotenoides son una familia de 500-600 compuestos naturales coloreados que no se consideran nutrientes esenciales, pero son abundantes como pigmentos vegetales. Los principales son el alfacaroteno, betacaroteno, luteína, zeaxantina, criptoxantina y licopeno. A pesar de su similitud estructural, estas moléculas tienen distintas funciones biológicas; algunas son precursores de la vitamina A, como el betacaroteno, y desempeñan una función antioxidante protegiendo a las células del daño de los radicales libres. Los carotenoides protegen la piel del daño que sigue a la exposición a la radiación UV, mientras que la luteína y la zeaxantina son los únicos carotenoides presentes en la región macular de la retina y se han asociado con la funcionalidad de la mácula, responsable de la visión más precisa y detallada.

Efectos antiaterogénicos de los antioxidantes

Impedir la oxidación de las LDL es una de las acciones más importantes que ejercen los antioxidantes, aunque no la única, ya que se ha demostrado que estas sustancias son capaces de mejorar la función endotelial vasomotora, poseen efectos antiproliferativos, inhiben la adhesión celular y actúan de diferentes formas sobre el mecanismo hemostático³⁰⁻³³.

Prevención de la oxidación lipídica

Estudios *in vitro* han demostrado que concentraciones fisiológicas de vitamina C inhiben la oxidación de las LDL por células vasculares y neutrófilos, al eliminar radicales libres y otras especies reactivas del oxígeno. La vitamina E se considera el principal sistema antioxidante de las LDL y actúa como captador (*scavenger*) de radicales libres³⁴⁻³⁶. Sin embargo, se ha observado que en concentraciones muy elevadas esta sustancia puede inducir disfunción endotelial, proliferación celular e incluso presentar propiedades prooxidantes^{36,37}.

También se ha evaluado la dosis mínima de vitamina E necesaria para proteger las LDL de la oxidación, habiéndose demostrado en sujetos sanos que la reducción máxima se obtiene con un suplemento de 400 a 800 U/día³⁸. Finalmente, se ha estudiado el efecto de los antioxidantes sobre la susceptibilidad de las LDL a la oxidación en diversas situaciones clínicas como la diabetes y en sujetos con factores de riesgo cardiovascular. En diabéticos se observó una clara disminución de la susceptibilidad a la oxidación con suplementos de vitamina E de 1.200 U/día³⁹, existiendo un efecto similar en fumadores tras la administración de 1 g/día de vitamina C durante 4 semanas⁴⁰.

Mejoría de la disfunción endotelial

Otro importante efecto de los antioxidantes, observado experimentalmente, es la mejoría de la vasomotricidad vascular debida al incremento en la biodisponibilidad del NO, por el aumento de la síntesis de NO y/o por la prolongación de su vida media, previniendo así la disfunción endotelial en la aterosclerosis. En diferentes trastornos como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial o la diabetes mellitus, se ha descrito un incremento en la producción de anión superóxido, asociado a la disfunción endotelial. En estas condiciones también se ha observado una reducción en la biodisponibilidad de L-arginina (precursor del NO) y/o la tetrahidrobiopterina (cofactor de la NOS). El efecto beneficioso de los antioxidantes, además de evitar el «secuestro» del NO por el anión superóxido, podría consistir en la preservación de los valores de tetrahidrobiopterina, para aumentar así la actividad NOS, o el incremento de la expresión génica de la propia NOS^{41,42}.

De forma experimental, las vitaminas C y E mejoraron la vasodilatación de la arteria braquial (prueba utilizada para medir la disfunción endotelial) de pacientes con hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2, angina de pecho y en sujetos con otros factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo⁴³⁻⁴⁶. El mecanismo exacto de este efecto no se conoce con precisión, ya que la administración de superóxido dismutasa, potente enzima detoxificadora de radicales libres, no mejoró la disfunción endotelial en pacientes hipertensos o hipercolesterolémicos, lo que sugiere que la presencia de dichos radicales no sería la única responsable de la degradación del NO en estas situaciones⁴⁷. Algunos de los efectos de los antioxidantes sobre la función vascular parecen estar en relación con su presencia en la pa-

red arterial más que en un efecto sistémico. Por ejemplo, el tratamiento con probucol en un modelo de aterosclerosis en conejos produjo una acumulación vascular de este antioxidante, que previno el incremento de la generación de superóxido y mejoró la vasodilatación dependiente del NO. De la misma forma, se ha demostrado que la incorporación de vitamina E a la pared vascular previene la alteración de la vasodilatación dependiente del NO inducida por LDL oxidadas^{48,49}.

Inhibición de la adhesión y proliferación celular

Se ha demostrado que suplementos de vitamina C en fumadores, en los que existe un aumento de la adhesión celular, reducen significativamente la adhesión de monocitos a células endoteliales. Otros estudios *in vivo* han demostrado un papel importante de esta vitamina en la inhibición de la adhesión de células endoteliales inducida por LDL oxidadas. Asimismo, en estudios realizados en estas células en presencia de vitamina E, se demostró una inhibición en la expresión de moléculas proinflamatorias (ICAM, VCAM, selectina E) inducida por citocinas, así como una reducción de la adhesión monocitaria. Finalmente, estudios *ex vivo* en humanos han demostrado asimismo que el α -tocoferol disminuye la adhesión de monocitos a células endoteliales, lo que correlaciona con una reducción de la generación de ROS^{50,51}. Por otra parte, la inhibición por vitamina E de la señal intracelular mediada por la proteincinasa C previene la proliferación de células musculares lisas, que es un componente importante en el proceso de reestenosis tras intervención coronaria. En un estudio clínico se constató que el efecto antiproliferativo de los antioxidantes se obtenía al iniciar el tratamiento 30 días antes de la angioplastia, para asegurar una concentración tisular adecuada del agente⁵².

Efectos sobre la hemostasia

Existen evidencias de que la vitamina E inhibe la función plaquetaria y aumenta la producción de prostaciclina, potente agente vasodilatador y antiagregante. La administración de 400-1.200 U de vitamina E a sujetos sanos durante 2 semanas se asoció con una clara reducción de la sensibilidad plaquetaria a la acción de diversos agonistas, hecho relacionado con la inhibición de la proteincinasa C^{53,54}. Si bien son poco conocidos los posibles efectos de estas sustancias sobre otros parámetros hemostáticos, nuestro grupo ha demostrado recientemente que una combinación de vitaminas C y E redujo de forma significativa la expresión vascular de PAI-1⁵⁵, inhibidor de la fibrinólisis que también interviene en los procesos de remodelado vascular, en un

modelo de angioplastia en cerdos hipercolesterolémicos, lo que sugiere que estas sustancias pueden ejercer una función vasoprotectora regulando diversas proteínas que intervienen en los procesos de fibrinólisis y reparación vascular, favoreciendo así la estabilización de la placa de ateroma.

Antioxidantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular

Dada la relación existente entre el incremento vascular del estrés oxidativo y la aterosclerosis, se ha realizado un elevado número de estudios para evaluar el papel de los antioxidantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular (tabla 1). Los más empleados, tanto epidemiológicamente como en ensayos clínicos, han sido las vitaminas C y E y betacaroteno, de forma única o combinados⁵⁶.

Estudios epidemiológicos

Diversos trabajos prospectivos que han analizado series amplias han destacado la importancia de regímenes dietéticos que incorporan antioxidantes, bien en forma de dieta rica en estos compuestos o mediante suplementos vitamínicos, en la prevención del riesgo cardiovascular. En un análisis realizado en más de 85.000 enfermeras americanas (Nurses' Health Study) seguidas durante un período de 8 años, Stampfer et al⁵⁷ demostraron que el riesgo de enfermedad coronaria era superior en las mujeres en el quintil inferior de ingesta de vitamina E tras ajustar los valores para la edad y tabaquismo (riesgo relativo, 0,66; IC del 95%, 0,50-0,87). Estos resultados son similares a los encontrados por Rimm et al⁵⁸ en una población de 39.000 varones participantes en el Health Professionals Follow-up Study (HPFS) seguidos durante 4 años. Estos autores demuestran un menor riesgo de episodios coronarios en varones en relación con la ingesta elevada de betacaroteno pero, al igual que en otros estudios, dicho efecto se observó únicamente en el subgrupo de los fumadores^{58,59-61}. De la misma forma, los resultados de Enstrom et al⁶², basados en los datos de más de 11.000 adultos incluidos en el National Health and Nutrition Examination Survey, demostraron una menor incidencia de mortalidad, fundamentalmente cardiovascular, en los individuos con mayor ingesta de vitamina C (50 mg/día) tras un seguimiento de 10 años.

No obstante, los resultados de otros estudios epidemiológicos que analizaban el papel de regímenes que contenían vitaminas A, C y E, solas o de forma combinada, han demostrado un escaso o nulo efecto sobre la incidencia de enfermedad coronaria y la mortalidad cardiovascular^{63,64}.

TABLA 1

Principales estudios utilizando antioxidantes en prevención cardiovascular

Estudio	Sujetos incluidos	Resultados
Epidemiológicos		
Nurses' Health Study	87.000	Menor riesgo de enfermedad coronaria con suplementos de vitamina E en mujeres
Health Professionals Follow-up Study (HPFS)	39.000	Menor riesgo de enfermedad coronaria con suplementos de vitamina E en varones
National Health and Nutrition Examination Survey	11.000	Menor mortalidad cardiovascular en sujetos con suplementos de vitamina C
Cancer Prevention Study-II	1.000.000	Sin diferencias en la mortalidad cardiovascular con combinaciones de vitaminas A, C y E
Prevención primaria		
Alpha-Tocoferol, Beta Carotene Cancer Prevention (ATBC)	29.000	Sin reducción de episodios coronarios con vitaminas A y E
Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)	18.000	Sin reducción de enfermedad coronaria con vitaminas A y E
Physicians Health Study (PHS)	22.000	Sin reducción de enfermedad coronaria con vitamina A
Prevención secundaria		
Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)	2.000	Menor riesgo de IAM en el grupo tratado con vitamina E
Estudio Italiano (GISSI)	11.000	Menor riesgo de IAM en el grupo que recibió aceite de pescado, pero no el tratado con vitamina E
Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)	9.500	Sin diferencias en episodios vasculares en el grupo tratado con vitamina E

IAM: infarto agudo de miocardio.

Prevención primaria

Si bien son numerosos los estudios observacionales que sugieren un beneficio potencial para los antioxidantes en la enfermedad cardiovascular, son más escasas las evidencias procedentes de estudios aleatorizados que evalúan su papel en la prevención primaria, existiendo controversia en los resultados obtenidos. El estudio Alpha-Tocoferol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) analizó de forma aleatorizada el efecto de vitamina E (50 mg/día), betacaroteno (20 mg/día), ambos o placebo administrados durante 5-8 años a una población de más de 29.000 varones fumadores. Aunque el punto final mayor del estudio fue la mortalidad por cáncer pulmonar, también se evaluó la incidencia de enfermedad coronaria, no observándose ninguna reducción en el riesgo de episodios coronarios en ninguno de los grupos tratados, pero se apreció un mayor riesgo de ictus hemorrágico con vitamina E y de mortalidad cardiovascular con betacaroteno⁶⁵. El estudio italiano GISSI evaluó el efecto de una dieta con aceite de pescado, vitamina E, ambos o placebo sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en más de 11.000 pacientes que habían presentado un IAM⁶⁶. El grupo que recibió dieta con aceite de pescado, pero no con vitamina E, presentó un menor riesgo de IAM no fatal e ictus isquémico. El efecto combinado del aceite y la vitamina fue similar al que se obtuvo sólo con el primero (GISSI). Sin embargo, un estudio reciente aleatorizado doble ciego en sujetos con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular o diabetes, -Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-, que investigó el efecto de vitamina E (400 U/día), el antihipertensivo ramipril o placebo sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular⁶⁷, no encontró diferencias en la aparición de un primer episodio o una segunda complicación (angina inestable, insuficiencia cardíaca, amputación de extremidad o complicaciones vasculares de la diabetes) entre el grupo que recibió vitamina E y el placebo.

Otros estudios que han evaluado la acción preventiva del betacaroteno (30 o 50 mg/día), en sujetos con y sin historia de tabaquismo -Beta-Carotene and Retino Efficacy trial (CARET) y el Physicians' Health Study-, tampoco han demostrado una reducción significativa del riesgo cardiovascular^{68,69}.

Entre los factores que podrían explicar las diferencias observadas entre los estudios observacionales y los aleatorizados estarían la diferente selección de pacientes y el hecho de que, en general, las dietas ricas en antioxidantes tienen asimismo menor contenido en colesterol y ácidos grasos saturados y también contienen minerales, flavonoides y otros carotenoides que podrían influenciar diversas variables⁷⁰. La dosis de antioxidantes también podría ser importante, como se ha demostrado con un régimen combinado de bajas dosis de vitamina E, betacaroteno y selenio, que consiguió reducir la mortalidad cardiovascular en una población hipocalórica de China⁷¹.

Prevención secundaria

A diferencia de lo que sucede en prevención primaria, diversos estudios realizados en sujetos con historia previa de enfermedad cardiovascular sugieren un efecto beneficioso de los antioxidantes en la prevención secundaria de episodios isquémicos.

El Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) evaluó el efecto de dosis elevadas de vitamina E (400-800 U/día) sobre la incidencia de episodios cardiovasculares en pacientes con evidencia angiográfica de aterosclerosis coronaria⁷². El riesgo de IAM y de episodios vasculares totales se redujo un 77 y un 47%, respectivamente, en el grupo tratado, de for-

ma similar a los resultados del estudio ATBC⁷³. En el Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) se demostró una reducción en la progresión de la lesión aterosclerótica en el grupo suplementado con dosis altas de vitamina E^{74,75}. En otro reciente estudio aleatorizado en pacientes en hemodiálisis y enfermedad cardiovascular (SPACE), que recibieron 800 U/día de vitamina E o placebo, y con un seguimiento de 17 meses, se demostró una reducción significativa tanto de la mortalidad cardiovascular (9,3% frente a 15,2%; riesgo relativo, 0,61; reducción relativa del riesgo, 38%), como en la incidencia de IAM (5,2% frente a 17,2%; riesgo relativo, 0,30; reducción relativa del riesgo, 70%)⁷⁶. El efecto de suplementos con betacaroteno tendría en los diferentes estudios un menor efecto preventivo.

Otros efectos de los antioxidantes

Se ha demostrado en estudios recientes que los antioxidantes pueden reducir la reestenosis que con frecuencia complica la angioplastia y otros procedimientos invasivos coronarios^{52,77-80}.

En el estudio Multivitamins and Probulcol (MVP)⁵¹ se evaluó el efecto de la combinación de vitamina C (1.000 mg/día), vitamina E (1.400 U/día) y betacaroteno (100 mg/día), probucol (1.000 mg/día), antioxidantes más probucol o placebo sobre la incidencia de reestenosis, mientras que en el Probulcol Angioplasty Restenosis Trial (PART) se comparó probucol con placebo⁸⁰. En ambos estudios el tratamiento se inició un mes después de la angioplastia, manteniéndose durante 6 meses. Los grupos tratados con probucol, pero no así aquellos que recibieron otros antioxidantes, presentaron una reducción significativa en la incidencia de reestenosis.

Conclusiones

Los procesos oxidativos están implicados en el desarrollo y en la expresión clínica de las enfermedades cardiovasculares. Evidencias experimentales y epidemiológicas indican que las dietas con elevado contenido antioxidante se asocian con un menor riesgo o progresión de enfermedad coronaria. La mayor incidencia de enfermedad aterosclerótica asociada con dietas pobres en vitaminas antioxidantes resalta la importancia de generalizar los regímenes con alto contenido en dichos compuestos^{81,82}.

La evidencia es menos consistente para los estudios de prevención primaria, mientras que los resultados en numerosos trabajos realizados en prevención secundaria indican un efecto beneficioso para la vitamina E, pero no para los suplementos de betacaroteno. Finalmente, el probucol podría estar indicado para reducir la reestenosis postangioplastia. Por consiguiente, si bien la utilidad de los antioxidantes en la prevención de las enfermedades cardiovasculares precisa confirmación y diversos estudios sugieren que estas sustancias son seguras y eficaces, parece prudente en el momento actual seguir las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón, que recomienda para la población general el consumo de una dieta equilibrada, rica en frutas y vegetales como fuente de antioxidantes⁸³.

Las evidencias disponibles indican que la vitamina E y otros antioxidantes pueden desempeñar un papel importante en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, principal causa de mortalidad en nuestro medio, aunque es preciso definir las poblaciones y/o sujetos en los que sería posible obtener un beneficio real con este tratamiento. La posibilidad de identificar estos sujetos abre nuevas expectativas en la prevención y tratamiento de los procesos vasculares de naturaleza aterosclerótica sobre una base individual.

Agradecimiento

Financiado con beca PIUNA de la Universidad de Navarra y FIS (97/094) del Ministerio de Sanidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
2. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature (Lond)* 2000; 407: 233-241.
3. 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.
4. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein cholesterol that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
5. Berliner JA, Territo MC, Sevanian A, Ramin S, Kim JA, Bamshad B et al. Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 1990; 85: 1260-1266.
6. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963-20966.
7. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-846.
8. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91: 2546-2551.
9. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97: 1916-1923.
10. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992; 263: H321-H326.
11. Takahara N, Kashiwagi A, Nishio Y, Harada N, Kojima H, Maegawa H et al. Oxidized lipoproteins found in patients with NIDDM stimulate radical-induced monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in cultured human endothelial cells. *Diabetologia* 1997; 40: 662-670.
12. Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, Davoli A, Campagnola M, Contessi GB et al. Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 117-127.
13. Cyrus T, Witztum JL, Rader DJ, Tangirala R, Fazio S, Linton MF et al. Disruption of the 12/15-lipoxygenase gene diminishes atherosclerosis in apo E-deficient mice. *J Clin Invest* 1999; 103: 1597-1604.
14. Yla Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, Parthasarathy S, Carew TE, Butler S et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989; 84: 1086-1095.
15. Salonen JT, Yla Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883-887.
16. Negre Salvayre A, Pieraggi MT, Mabile L, Salvayre R. Protective effect of 17 beta-estradiol against the cytotoxicity of minimally oxidized LDL to cultured bovine aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 1993; 99: 207-217.
17. Petlić L, Lesnik P, Dachet C, Moreau M, Chapman MJ. Tissue factor pathway inhibitor is expressed by human monocyte-derived macrophages: relationship to tissue factor induction by cholesterol and oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 309-315.
18. Dich TLW, Stiko A, Eriksson P, Goncalves I, Calara F, Banfi C et al. Oxidized LDL and typhosphatidylcholine stimulate plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 3025-3032.
19. Orbe J, Montes R, Páramo JA. Papel del PAI-1 en los procesos trombóticos. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 63-69.
20. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-324.
21. Kiyose C, Muramatsu R, Kameyama Y, Ueda T, Igarashi O. Biodiscrimination of alpha-tocopherol stereoisomers in humans after oral administration. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 785-789.
22. Bjorneboe A, Bjorneboe GE, Drevon CA. Absorption, transport and distribution of vitamin E. *J Nutr* 1990; 120: 233-242.
23. Borek C, Ong A, Mason H, Donahue L, Biaglow JE. Selenium and vitamin E inhibit radiogenic and chemically induced transformation in vitro via different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 1490-1494.
24. Mabile L, Bruckdorfer KR, Rice Evans C. Moderate supplementation with natural alpha-tocopherol decreases platelet aggregation and low-density lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1999; 147: 177-185.
25. Boscoboinik D, Szweczyk A, Azzi A. Alpha-tocopherol (vitamin E) regulates vascular smooth muscle cell proliferation and protein kinase C activity. *Arch Biochem Biophys* 1991; 286: 264-269.
26. Sokol RJ. Vitamin E deficiency and neurologic disease. *Annu Rev Nutr* 1988; 8: 351-373.
27. Jackson TS, Xu A, Vita JA, Keaney JF, Jr. Ascorbate prevents the interaction of superoxide and nitric oxide only at very high physiological concentrations. *Circ Res* 1998; 83: 916-922.
28. Meister A. Glutathione-ascorbic acid antioxidant system in animals. *J Biol Chem* 1994; 269: 9397-9400.
29. Heller R, Munscher Paulig F, Grabner R, Till U. L-Ascorbic acid potentiates nitric oxide synthesis in endothelial cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 8254-8260.
30. Díaz MN, Frei B, Vita JA, Kenney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-419.
31. Páramo JA, Orbe J. Reversibilidad de la función endotelial y cambios hemostáticos en la prevención y tratamiento de la aterosclerosis. *Rev Iberoam Thromb Hemostasia* 1999; 12: 167-172.
32. Carr AC, Zhu B-Z, Frei B. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and alpha-tocopherol (vitamin E). *Circ Res* 2000; 87: 349-354.
33. Giugliano D. Dietary antioxidants for cardiovascular prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 38-44.
34. Neuzil J, Thomas SR, Stocker R. Requirement for promotion or inhibition by alpha-tocopherol of radical-induced initiation of plasma lipoprotein lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 57-71.
35. Carr AC, Tijerina T, Frei B. Vitamin C protects against and reverses specific hypochlorous acid and chloramine-dependent modification of low-density-lipoprotein. *Biochem J* 2000; 346: 491-499.
36. Halliwell B. The antioxidant paradox. *Lancet* 2000; 355: 1179-1180.
37. Keaney JF Jr, Gaziano JM, Xu A, Frei B, Curran Celentano J, Shwaery GT et al. Low-dose alpha-tocopherol improves and high-dose alpha-tocopherol worsens endothelial vasodilator function in cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest* 1994; 93: 844-851.
38. Princen HM, Van Duyvenvoorde W, Buytenhek R, Van de Laarse A, Van Poppel G et al. Supplementation with low doses of vitamin E protects LDL from lipid peroxidation in men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 325-333.
39. Reaven PD, Herald DA, Barnett J, Edelman S. Effects of vitamin E on susceptibility of low-density lipoprotein and low-density lipoprotein sub-fractions to oxidation and on protein glycation in NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 807-816.
40. Fuller CI, Crundy SM, Norkus EP, Jialal I. Effect of ascorbate supplementation on low-density lipoprotein oxidation in smokers. *Atherosclerosis* 1996; 119: 139-150.
41. Heller R, Munscher-Paulig F, Grabner R, Till U. L-ascorbic acid potentiates nitric oxide synthesis in endothelial cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 8254-8260.
42. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 426-435.
43. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelial-dependent vasodilatation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996; 97: 22-28.
44. Slobach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation* 1997; 96: 1513-1519.
45. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, Hirashima O, Ogushi H et al. Vitamin E administration improves impairment of endothelium dependent vasodilatation in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1672-1679.
46. Heitzer T, Yla Herttuala S, Wild E, Luoma J, Drexler H. Effect of vitamin E on endothelial vasodilator function in patients with hypercholesterolemia, chronic smoking or both. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 499-503.
47. Garcia CE, Kilcoyne CM, Cardillo C, Cannon R, Quyyumi AA, Panza JA. Effect of copper-zinc superoxide dismutase on endothelium dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 863-868.
48. Keaney JF Jr, Gaziano JM, Xu A, Frei B, Curran-Celentano J, Shwaery GT et al. Dietary antioxidants preserve endothelium dependent vessel relaxation in cholesterol-fed rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11880-11884.
49. Keaney JF Jr, Guo Y, Cunningham D. Vascular incorporation of alpha-tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidized LDL by inhibiting protein kinase C stimulation. *J Clin Invest* 1996; 98: 386-394.
50. Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, Davoli A, Campagnola M, Contessi GB et al. Antioxidants inhibit the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 117-127.
51. Martin A, Foxall T, Blumberg JB, Meydani M. Vitamin E inhibits low-density-lipoprotein-induced adhesion of monocytes to human aortic endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 429-436.
52. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S et al. Probulcol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty: Multivitamins and Probulcol Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 365-372.
53. Freedman JE, Farhat JH, Loscalzo J, Keaney JF Jr. alpha-Tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein kinase C-dependent mechanism. *Circulation* 1996; 94: 2434-2440.
54. Keaney JF Jr, Simon DI, Freedman JE. Vitamin E and vascular homeostasis: implications for atherosclerosis. *FASEB J* 1999; 13: 965-975.

55. Orbe J, Rodríguez JA, Calvo A, Grau A, Belzunce MS, Martínez-Caro D et al. Vitamins C and E attenuate plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in a hypercholesterolemic porcine model of angioplasty. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 486-492.
56. Tribble DL. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and β -carotene. *Circulation* 1999; 99: 591-595.
57. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-1449.
58. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-1456.
59. Gaziano JM, Manson JE, Branch LG, Colditz GA, Willett WC, Buring JE. A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 255-260.
60. Tavani A, Negri E, D'Avanzo B, La Vecchia C. Beta-carotene intake and risk of nonfatal acute myocardial infarction in women. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 631-637.
61. Kritchevsky SB, Tell GS, Shimakawa T, Dennis B, Li R, Kohlmeier L et al. Provitamin A carotenoid intake and carotid artery plaques: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 726-733.
62. Enstrom JE, Kanin LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 1992; 3: 194-202.
63. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996; 334: 1156-1162.
64. Watkins ML, Erickson JD, Thun MJ, Mulinaire J, Heath CW. Multivitamin use and mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 149-162.
65. 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.
66. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
67. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-160.
68. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-1155.
69. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145-1149.
70. Jha P, Flater M, Karkouh M, Yusuf S. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease: a critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995; 123: 860-872.
71. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1483-1492.
72. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson FJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study. *Lancet* 1996; 347: 781-786.
73. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR et al. Randomized trial of α -tocopherol and α -carotene supplements on the incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349: 1715-1720.
74. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Cashin-Hemphill L, Sevanian A, Johnson R et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 1849-1854.
75. Azen SP, Quian D, Mack WJ, Sevanian A, Selzer RH, Liu CR et al. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation* 1996; 94: 2369-2372.
76. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafer U, Aina A et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213-1218.
77. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Rastogi S. Usefulness of antioxidant vitamins in suspected acute myocardial infarction (the Indian experiment of infarct survival-3). *Am J Cardiol* 1996; 77: 232-236.
78. De Maio SJ, King SB III, Lembo NJ, Roubins GS, Hearn JA, Bhagavan HN et al. Vitamin E supplementation, plasma lipids and incidence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 68-73.
79. Tomoda H, Yoshitake M, Morimoto K, Aoki N. Possible prevention of postangioplasty restenosis by ascorbic acid. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1284-1286.
80. Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, Nishikawa S, Takatsu F, Tomihara H et al. Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The Probulcol Angioplasty Restenosis Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 855-852.
81. Rimm EB, Stampfer MJ. Antioxidants for vascular disease. *Med Clin North Am* 2000; 84: 239-249.
82. Lahoz Rallo C, Peña Valverde R, Mostaza Prieto JM. ¿Se deben recomendar antioxidantes para la prevención cardiovascular? *Rev Clin Esp* 2000; 200: 212-217.
83. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ et al. AHA dietary guidelines. Revision 2000: a statement for health professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-2299.