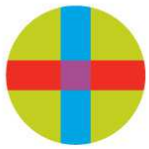


**EVIDENCIA EPIDEMIOLOGICA  
DEL  
PAPEL DE LA VITAMINA C  
EN EL ANTIENVEJECIMIENTO**

**Autora: Cristina Meliá Suárez  
Tutora: Dra. Dolores Silvestre Castelló**

**Valencia, a 24 de Mayo de 2013**



## TABLA DE CONTENIDO

1.- INTRODUCCION.....	3
2.- HIPOTESIS.....	5
3.- OBJETIVOS.....	6
4.- METODOS.....	7
5.- RESULTADOS.....	8
5.1. ESTUDIOS PUBLICADOS.....	8
5.1.1.- Función de la vitamina C en combinación con otras vitaminas.....	8
5.1.2.- Funciones (más allá de la antioxidante) en la prevención de enfermedades cardiovasculares.....	9
5.2.- VITAMINA C EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER.....	9
5.2.1.- Agrupación en función del tipo de suplementación.....	10
5.2.1.1.- Estudios realizados con la vitamina C como suplemento aislado.....	10
5.2.1.2.- Combinación de la vitamina C con otros antioxidantes.....	11
5.2.2.- Agrupación en función del tipo de cáncer.....	15
5.2.2.1.- Cáncer de Endometrio.....	15
5.2.2.2.- Cáncer de gastrointestinal.....	15
5.2.2.3.- Cáncer de colon.....	16
5.2.2.4.- Cáncer de mama.....	16
5.2.2.5.- Cáncer de próstata.....	16
5.2.2.6.- Cáncer de pulmón.....	17
5.2.2.7.- Cáncer de vejiga.....	17
5.3.- RECOMENDACIÓN APOORTE VITAMINA C EN EL ANTIENVEJECIMIENTO.....	17
5.4.- APROXIMACION DOSIS ÓPTIMA DIARIA DE VITAMINA C.....	18
6.-DISCUSION.....	21
7.- CONCLUSIONES.....	28
8.- BIBLIOGRAFIA.....	29
ANEXO Nº1. TABLAS.....	36



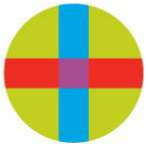
## 1.- INTRODUCCION.

Debido al aumento de la esperanza de vida, la proporción de personas mayores de 60 años está aumentando más rápidamente que cualquier otro grupo de edad en casi todos los países (OMS). El envejecimiento de la población implica un aumento de las enfermedades crónicas, como las cardiovasculares ateroscleróticas, cataratas, maculopatías relacionadas con la edad, cáncer y el envejecimiento en general.

En la patogenia de dichas enfermedades, interviene el estrés oxidativo, Sies (Sies H., 1985) lo ha definido como "*una alteración en el equilibrio prooxidante-antioxidante en favor de los primeros*". Por lo tanto, el estrés oxidativo es esencialmente un desequilibrio entre la producción de diversas especies reactivas y la capacidad de los mecanismos de protección naturales del organismo para hacer frente a estos compuestos reactivos y prevenir los efectos adversos.

Especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno pueden atacar a diversos sustratos en el cuerpo, incluyendo los lípidos, ácidos nucleicos y proteínas. La oxidación de cualquiera de estos sustratos, si no se controla, puede contribuir teóricamente al desarrollo de la enfermedad crónica, incluyendo cáncer, enfermedad cardiovascular, cataratas, maculopatías relacionadas con la edad y el envejecimiento en general.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad prematura en todo el mundo, tanto para hombres y como para mujeres. Durante las últimas décadas, muchos estudios han demostrado que el LDL-colesterol puede hacerse más aterogénico por modificación oxidativa que permite que se acumule en las paredes de las arterias, y los antioxidantes han demostrado retardar la progresión de la aterosclerosis (Diplock A.T., 1991). Por lo tanto, se ha sugerido que las concentraciones elevadas de vitamina antioxidante en la sangre deben ser tenidas en cuenta como un enfoque terapéutico para prevenir la enfermedad cardiovascular (Kohlmeier L., 1995). Sin embargo, unas concentraciones elevadas



# CEU

de vitamina antioxidante en la sangre no ha sido demostrado que sean beneficiosas.

La vitamina C es una vitamina hidrosoluble con propiedades antioxidantes que el ser humano no es capaz de sintetizar, debiéndose ingerir a través de alimentos ricos en ella como las frutas y las verduras ó bien a través de suplementos.

Los estudios epidemiológicos muestran que las dietas ricas en frutas y verduras se asocia con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y cáncer, y con el aumento de la longevidad. Si estos efectos protectores son directamente atribuibles a la vitamina C, no se conoce.

La superioridad de la terapia de combinación de vitaminas y antioxidantes sobre la suplementación aislada solo se ha sugerido, pero esto tampoco ha sido confirmado en ensayos clínicos.

Los estudios también sugieren que las vitaminas podrían ser beneficiosas para las personas que son antioxidante-deficientes o expuestas a mayores niveles de estrés oxidativo, por ejemplo, los fumadores, diabéticos y pacientes de edad avanzada, haciendo hincapié en la importancia de la selección de subgrupos.



# CEU

## **2.- HIPOTESIS.**

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ECV) son la fuente más importante de mortalidad y morbilidad en la población general.

El daño oxidativo y la producción de radicales libres (FR) en el endotelio son algunos de los principales factores que intervienen en la patogénesis del proceso aterosclerótico que causa las enfermedades cardiovasculares.

Prácticas nutricionales adecuadas son de importancia central en la gestión del riesgo y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, de hecho, muchas directrices actuales para una población general sana contienen recomendaciones nutricionales para reducir el riesgo de estas enfermedades.

Los estudios observacionales de las vitaminas antioxidantes, sugieren que el uso de suplementos de estas vitaminas puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares e incluso el cáncer.



CEU

### **3.- OBJETIVOS.**

El objetivo de este trabajo es, conseguir una aproximación a los estudios publicados con base científica que analizan la relación entre la vitamina C y la prevención, tanto de enfermedades cardiovasculares, como del cáncer.

Para ello se marcan los siguientes objetivos específicos:

- 1.- Examinar los estudios publicados sobre la función atribuida a la vitamina C en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, identificando en qué estudios se valora su función: como suplemento aislado ó en combinación con otros antioxidantes.
- 2.- Valorar el papel atribuido a la vitamina C en la prevención del cáncer.
- 3.- Establecer la idoneidad (o no), de la generalización de la ingesta de suplementos de vitamina C como medida de prevención de enfermedades cardiovasculares y, por lo tanto, su papel en el antienvjecimiento.
- 4.- Aproximación a la dosis óptima diaria de vitamina C para cubrir las necesidades nutricionales básicas.



CEU

#### **4.- METODOS.**

Se ha realizado una revisión bibliográfica de todos los artículos publicados desde 1995 hasta el 28 de febrero de 2013, en las bases de datos MEDLINE y Cochrane.

Se utilizaron los siguientes términos:

- Antiaging supplements
- Antioxidant vitamins
- Antioxidants and mortality
- Antioxidants disease prevention
- Antioxidant supplementation
- Cardiovascular disease and antioxidants
- Antioxidants and cancer
- Ascorbic acid cancer
- Ascorbic acid optimal intake



## **5.- RESULTADOS.**

### **5.1. ESTUDIOS PUBLICADOS.**

A continuación se relacionan los estudios publicados sobre la función atribuida de la vitamina C en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

#### **5.1.1.- Función de la vitamina C en combinación con otras vitaminas.**

Entre los estudios publicados que analicen el papel de la vitamina C en el antienvejecimiento, destaca el meta-análisis de Seung Kwon M. et al, publicado en enero de 2013, donde se evalúa la eficacia de los suplementos de vitaminas y antioxidantes en la prevención de enfermedades cardiovasculares (Seung Kwon M., 2013).

De 2240 artículos recuperados en bases de datos y bibliografías pertinentes entre los años 1989 y 2012. Cincuenta ensayos controlados aleatorios con 294478 participantes, se incluyeron en los análisis finales. La suplementación con vitaminas y antioxidantes no se asoció con reducciones en el riesgo de eventos cardiovasculares.

En general, no hubo efectos beneficiosos de estos suplementos en los meta-análisis de subgrupos por tipo de prevención, resultados cardiovasculares, la duración del tratamiento y suplementos considerados tanto individualmente como en combinación con otros suplementos.

Entre los meta-análisis de subgrupos por tipo de resultados cardiovasculares, los suplementos de vitaminas y antioxidantes se asociaron con un riesgo ligeramente mayor de angina de pecho, mientras que dosis bajas de vitamina B<sub>6</sub> se asoció con un riesgo ligeramente menor de eventos cardiovasculares.

En las tablas 1, 2 y 3 incluídas en el anexo 1 al final del trabajo, se reflejan, de forma gráfica, los resultados obtenidos en el meta-análisis sobre la eficacia de los





suplementos de vitaminas y antioxidantes en la prevención de los principales eventos cardiovasculares.

En resumen, en este meta-análisis de ensayos controlados aleatorios, no se encontraron pruebas que apoyen el uso de vitaminas o suplementos antioxidantes para la prevención primaria o secundaria de eventos cardiovasculares.

### **5.1.2.- Funciones (más allá de la antioxidante) en la prevención de enfermedades cardiovasculares.**

En esta línea de investigación, destacan los trabajos siguientes:

Honarbaksh, S. quien, en 2009, evaluó el papel independiente de la vitamina C en la enfermedad cardiovascular, describiendo otras funciones además de las propiamente antioxidantes: prevención del consumo de antioxidantes hidrofóbicos (como la vitamina E y  $\beta$ -caroteno) y de garantizar su reciclado y actuación sinérgica con otras vitaminas.

Ulrich-Merzenich, 2009: como la vitamina E, la vitamina C se ha demostrado que tiene propiedades no antioxidantes adicionales: *in vivo* suprime la apoptosis endotelial mediada por citoquinas inflamatorias y de LDL oxidada y se ha demostrado que promueve la proliferación de células endoteliales y la inhibición del crecimiento del músculo liso vascular *a través de* la señal extracelular regulada por la vía de las quinasas.

También se ha sugerido que la vitamina C tiene un papel en la prevención de re-estenosis postangioplastia (Tomoda H, 1996).

### **5.2.- VITAMINA C EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER.**

El estrés oxidativo puede causar cáncer (Seis, 1985) ya que afecta a la apoptosis (muerte celular programada). Además, daña el ADN, las proteínas y membranas celulares.



Los antioxidantes son compuestos que pueden brindar protección contra el estrés oxidativo y pueden inhibir la carcinogénesis.

La posibilidad de que la ingesta de suplementos antioxidantes pueda brindar protección contra el cáncer ha atraído mucha atención en las últimas décadas.

Los estudios de laboratorio y epidemiológicos sugieren un papel de los antioxidantes en la prevención del cáncer.

La vitamina C posee notorias propiedades antioxidantes con un posible potencial preventivo, actúa como neutralizador de radicales libres y previene la formación de nitrosamina carcinogénica. Estos mecanismos pueden explicar la observación de que el consumo de verduras y frutas se asocia a un menor riesgo de cáncer (Bloque G, 1991).

Se ha demostrado en varios estudios que la vitamina C ayuda a minimizar el daño en el DNA (Duarte TL, 2005). La vitamina C también puede influir en la diferenciación celular, posiblemente a través de la modulación de la expresión génica.

## **5.2.1.- Agrupación en función del tipo de suplementación.**

### **5.2.1.1.- Estudios realizados con la vitamina C como suplemento aislado.**

Las dietas ricas en vitamina C se han relacionado con las tasas de cáncer más bajas en varios estudios.

Una revisión detallada en 1995 sugirió una fuerte evidencia de una relación inversa entre la dieta de vitamina C (principalmente de alto consumo de frutas y verduras) y los cánceres de la cavidad oral, el esófago y el estómago (Byers T., 1995).



Informes de los 2 estudios prospectivos recientes (Khaw K.T., 2001) y (Loria CM, 2000) mostraron una mayor mortalidad por cáncer entre los hombres (pero no las mujeres) con niveles más bajos de vitamina C en suero.

Otros estudios también han apoyado asociaciones inversas entre la dieta de vitamina C y el cáncer oral, (Negri E, 2000), cáncer gástrico, (Usted WC, 2000) y el cáncer de mama antes de la menopausia, (Freudenheim J.L., 1996) sobre todo entre las mujeres con una historia familiar positiva.

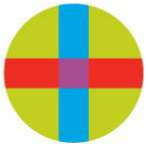
Un meta-análisis sobre el riesgo de cáncer de mama y la dieta (Gandini S., 2000) también encontró una disminución del riesgo de cáncer de mama (20% de reducción del riesgo) asociado con una alta ingesta de vitamina C.

En contraste, un reciente análisis de cohortes (Michelis K.B., 2001) no mostró una relación general con la ingesta de vitamina C, y un estudio prospectivo de las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico (WU K., 2000) no mostró ninguna asociación entre los niveles prediagnóstico de vitamina C y el riesgo de cáncer de mama.

Bandera et al en 2009 evaluaron el papel de la vitamina C en el riesgo de cáncer de endometrio, no encontrándose ninguna asociación estadísticamente significativa en cuanto a prevención ó riesgo (Bandera E.V., 2009).

### **5.2.1.2.- Combinación de la vitamina C con otros antioxidantes.**

Ante la evidencia epidemiológica de que las dietas ricas en frutas y verduras se asocian con un menor riesgo de varios cánceres, se llevó a cabo un estudio en el Condado de Linxian (China), donde tienen una de las tasas más altas del mundo de cáncer esófago -gástrico (Blot W., 1993): se incluyeron en el estudio 29.584 adultos que recibieron suplementos de vitaminas y minerales a diario desde 1986 hasta 1993. Fueron cuatro combinaciones de nutrientes: (A) retinol y zinc; (B), riboflavina y niacina; (C) la vitamina C y el molibdeno, y (D) el beta caroteno, vitamina E, y selenio.



Se vió que con la combinación de beta-caroteno, vitamina E y selenio, había una reducción del riesgo de este tipo de cáncer en esta población. Con el resto de combinaciones de nutrientes no se obtuvo un efecto beneficioso sobre la reducción de la incidencia de cáncer.

En febrero de 2000, Christen WG. et al publicaron el Physicians Health Study II, un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo donde se administraron a 15000 médicos, suplementos de betacaroteno, vitaminas E y C y multivitamínicos, para valorar su implicación en la prevención de enfermedades cardiovasculares y el cáncer. (Christen WG, 2000 ).

Los resultados finales del *Health Study I* (PHS I), indican que los suplementos de beta-caroteno (50 mg en días alternos ) no tenían beneficio o daño sobre el cáncer o las enfermedades cardiovasculares significativos durante más de 12 años de tratamiento y seguimiento.

El *Polyp Prevention Study* no halló evidencia del beneficio de la suplementación con beta caroteno ó vitamina E y vitamina C (1000mg) en el descenso de la incidencia de carcinomas colorrectales en pacientes con adenoma previo.

El Heart Protection Study tampoco encontró beneficios con la suplementación de estas tres vitaminas (A 20 mg, C 250 mg y E 600 mg) en la mortalidad por cáncer.

En 2004, Bjelakovic T. et al, realizan una revisión sistemática de ensayos clínicos para determinar si los suplementos antioxidantes reducen la incidencia del cáncer gastrointestinal y la mortalidad global.

Se identificaron 14 ensayos aleatorios (n = 170.525). No se mostraron efectos significativos con la suplementación de beta-caroteno, vitaminas A, C, E, y selenio (solo o en combinación) en comparación con placebo en relacion a la reducción de la incidencia de cánceres gastrointestinales: esofágico, gástrico, colorrectal, de páncreas, e hígado.



En siete ensayos se observó que el antioxidante aumentaba significativamente la mortalidad.

No se encontró evidencia de que los suplementos antioxidantes puedan prevenir el cáncer gastrointestinal, por el contrario, parecen aumentar la mortalidad general. El potencial efecto preventivo del selenio ( en cuatro ensayos mostró un efecto beneficioso significativo sobre la incidencia de cáncer gastrointestinal), debe ser estudiado en ensayos aleatorios adecuados.

Respecto al efecto negativo de los suplementos antioxidantes sobre la mortalidad, sugirieron que la eliminación de radicales libres en el cuerpo humano a través de la suplementación de antioxidantes interfiere con mecanismos defensivos esenciales como la apoptosis, la fagocitosis y la desintoxicación y podría conducir a un aumento de la mortalidad. Su meta-análisis actualizado, incluyendo los ensayos publicados recientemente, tuvo resultados similares en este tema y sugirieron que los suplementos antioxidantes deben considerarse como medicamentos y deben someterse a evaluación suficiente antes de su comercialización.

En 2004, Hercberg S. dirigió el SU VI MAX, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo de los efectos sobre la salud de las vitaminas y minerales antioxidantes.

Todos los participantes tomaron una única cápsula al día de una combinación de 120 mg de ácido ascórbico, 30 mg de vitamina E, 6 mg de beta caroteno, 100 mg de selenio y 20 mg de zinc, o un placebo. No se detectaron diferencias importantes entre los grupos en la incidencia total de cáncer , sin embargo, después de 7,5 años, la suplementación con antioxidantes en dosis bajas reduce la incidencia de cáncer total y mortalidad por cualquier causa en los hombres pero no en las mujeres.

La suplementación en los hombres se asoció con una reducción moderada, no significativa en la tasa de cáncer de próstata. Hubo, sin embargo, una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer de próstata en el 94% de



los hombres en el ensayo con una concentración de antígeno prostático específico inicial (PSA)  $<3$  mg / L.

Este resultado sugiere que la suplementación puede ser beneficiosa en la prevención de las primeras etapas de la carcinogénesis de próstata, pero aumenta la preocupación de que los suplementos antioxidantes podrían tener efectos perjudiciales para los sujetos con alto riesgo de cáncer de próstata o para aquellos con cánceres diagnosticados.

En 2009, Lin *et al*, llevaron a cabo un estudio en el que a 8171 mujeres, se les administraron sus elementos de vitamina C, E y betacaroteno en combinación y se les hizo un seguimiento durante 9,4 años. Se analizaron tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer y se llegó a la conclusión de que dicha suplementación no ofrecía beneficios generales en la prevención primaria de la incidencia total de cáncer o la mortalidad por dicha causa. (Lin J., 2009).

En 2010, Yikyung *et al*, analizaron varios estudios de cohorte prospectivos donde se evaluaron la ingesta de vitaminas A, C y E y el riesgo de cáncer de colon, sin encontrarse un efecto beneficioso o protector frente a su desarrollo. (Yikyung P., 2010).

En 2010, Papaionnaou D. *et al*, realizaron una revisión que demostró que los antioxidantes (vitamina A, C y E, selenio y  $\beta$ -caroteno), como agentes únicos, en combinación con otros antioxidantes o en combinación con otros agentes, no eran eficaces en la quimioprevención de la neoplasia colorrectal en la población general. (Papaionnaou D., 2011).

Hu Fulan en 2011, realizó un meta-análisis acerca de la asociación de la vitamina A, C y E en el cáncer de mama, incluyéndose 51 estudios. Los resultados indican que tanto la ingesta total de vitamina A y el retinol podría reducir el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, las asociaciones entre otras vitaminas y cáncer de mama parece ser limitada (Hu Fulan, 2011).



Strattona, J. *et al* llegan a la conclusión de que no hay evidencia convincente por la que los médicos debieran recomendar multivitaminas, vitamina E, vitamina C, zinc, selenio y beta-caroteno a sus pacientes de sexo masculino, en un intento de prevenir el cáncer de próstata..(Strattona J, 2011)

Cortés, M. *et al* en 2012 encuentran que no hay evidencia para recomendar suplementos de vitaminas A, C E y selenio tanto solas como en combinación para prevenir el cáncer de pulmón en gente sana. Sin embargo, encuentran que el uso de suplementos de betacaroteno, podría asociarse a un pequeño aumento en la incidencia de cáncer de pulmón en fumadores y personas expuestas al asbesto.

En 2010, Myung *et al* comunicaron que suplementos antioxidantes no tuvieron ningún efecto preventivo primario o secundario sobre el cáncer y que incluso aumenta el riesgo de cáncer de vejiga en un meta-análisis de 22 ensayos controlados aleatorios.

## **5.2.2.- Agrupación en función del tipo de cáncer.**

### **5.2.2.1.- Cáncer de Endometrio.**

Bandera *et al* en 2009 evaluaron el papel de la vitamina C en el riesgo de cancer de endometrio, no encontrándose ninguna asociación estadísticamente significativa en cuanto a prevencion ó riesgo.(Bandera EV, 2009)

### **5.2.2.2.- Cáncer de gastrointestinal.**

En 2004, Bjelakovic T. *et al*, realizan una revisión sistemática de ensayos clínicos para determinar si los suplementos antioxidantes reducen la incidencia del cáncer gastrointestinal y la mortalidad global. No se encontró evidencia de que los suplementos antioxidantes puedan prevenir el cáncer gastrointestinal, por el contrario, parecen aumentar la mortalidad general.



Estudio en el Condado de Linxian (China), (Blot W, 1993): se vio que con la combinación de beta-caroteno, vitamina E y selenio, había una reducción del riesgo de este tipo de cáncer esófago gástrico en esta población. Con el resto de combinaciones de nutrientes no se obtuvo un efecto beneficioso sobre la reducción de la incidencia de cáncer.

#### **5.2.2.3.- Cáncer de colon.**

En 2010, Yikyung et al, no se encontró ningún efecto beneficioso o protector frente a su desarrollo.

(Yikyung P., 2010)

En 2010, Papaionnaou D. *et al*, establecieron que las vitaminas A, C y E, selenio y  $\beta$ -caroteno, como agentes únicos, en combinación con otros antioxidantes o en combinación con otros agentes, no son eficaces en la quimioprevención de la neoplasia colorrectal en la población general. (Papaionnaou D., 2011).

#### **5.2.2.4.- Cáncer de mama.**

Hu Fulan en 2011: la ingesta total de vitamina A y el retinol podría reducir el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, las asociaciones entre otras vitaminas y cáncer de mama parece ser limitada. (Hu Fulan, 2011)

#### **5.2.2.5.- Cáncer de próstata.**

Strattona, J. et al llegan a la conclusión de que no hay evidencia convincente por la que los médicos debieran recomendar multivitaminas, vitamina E, vitamina C, zinc, selenio y beta-caroteno a sus pacientes de sexo masculino, en un intento de prevenir el cáncer de próstata (Strattona J, 2011)





### **5.2.2.6.- Cáncer de pulmón.**

Cortés M. *et al* en 2012, encuentran que no hay evidencia para recomendar suplementos de vitaminas A, C, E y selenio tanto solas como en combinación para prevenir el cáncer de pulmón en gente sana. Sin embargo, encuentran que el uso de suplementos de betacaroteno, podría asociarse a un pequeño aumento en la incidencia de cáncer de pulmón en fumadores y personas expuestas al asbesto.

### **5.2.2.7.- Cáncer de vejiga.**

En 2010, Myung *et al* comunicaron que suplementos antioxidantes no tuvieron ningún efecto preventivo primario o secundario sobre el cáncer y que incluso aumenta el riesgo de cáncer de vejiga en un meta-análisis de 22 ensayos controlados aleatorios.

## **5.3.- RECOMENDACIÓN APORTE VITAMINA C EN EL ANTIENVEJECIMIENTO.**

En las siguientes publicaciones se cuestiona la idoneidad de la generalización de la ingesta de suplementos de vitamina C como medida de prevención de enfermedades cardiovasculares y, por tanto, su papel en el antienvjecimiento.

Los datos epidemiológicos sugieren que los antioxidantes pueden tener un efecto beneficioso en muchas enfermedades relacionadas con la edad: la aterosclerosis, el cáncer, algunas enfermedades neurodegenerativas y oculares. Sin embargo, el uso generalizado de los suplementos se ve obstaculizado por varios factores: la falta de estudios prospectivos y controlados; conocimiento insuficiente sobre las propiedades pro y antioxidantes de los suplementos y la creciente evidencia de que los radicales libres también juegan un papel importante en la transducción de la señal celular, la apoptosis y control de la infección.

Aunque los datos actuales indican que los antioxidantes no pueden prolongar la duración de vida máxima, su impacto beneficioso en diversas enfermedades



degenerativas relacionadas con la edad puede pronosticar una mejora en la duración de la vida y mejorar la calidad de vida.

En las últimas décadas, los estudios epidemiológicos observacionales han reportado que la ingesta de frutas y verduras ricas en diversas vitaminas y antioxidantes se asocia con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular.

La actual falta de datos suficientes no permite la administración sistemática de suplementos antioxidantes. Sin embargo, las dietas ricas en frutas y verduras que los contengan, deben ser recomendadas.

En resumen, no se encontraron pruebas que apoyen el uso de la vitamina C ó suplementos antioxidantes en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Meta-análisis recientes han demostrado que los suplementos vitamínicos o antioxidantes no tienen ningún efecto preventivo sobre el cáncer o incluso asociaron con aumentos en algunos tipos de cáncer, por lo que, la ingesta de suplementos antioxidantes (y de vitamina C) no debe generalizarse como medida de prevención de enfermedades cardiovasculares ó del cáncer.

#### **5.4.- APROXIMACION DOSIS ÓPTIMA DIARIA DE VITAMINA C.**

La vitamina C es un nutriente esencial para la dieta, que se requiere como cofactor de muchas enzimas, y los seres humanos no tenemos la capacidad de sintetizarla. La forma reducida de la vitamina, el ácido ascórbico, es un antioxidante especialmente eficaz debido a su alta potencia donador de electrones.

Las concentraciones de la vitamina en tejidos y fluidos corporales están regulados a través de interacciones de absorción intestinal, transporte celular, y la excreción renal.



La cantidad de vitamina C necesaria para prevenir el escorbuto es muy pequeña y fácil de obtener en casi todas las dietas occidentales: no más de 10 mg / día en los adultos, son suficientes para prevenirlo.

Los estudios de población muestran que las personas que consumen grandes cantidades de vitamina C tienen un menor riesgo de varias enfermedades crónicas, incluyendo enfermedades del corazón, cáncer, enfermedades oculares y las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, estos resultados pueden reflejar simplemente una dieta más saludable y estilo de vida para las personas con una alta ingesta de vitamina C.

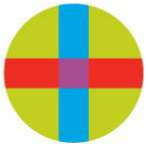
En la actualidad, los datos de los ensayos clínicos controlados no han demostrado que una mayor ingesta de vitamina C sola ayudara a prevenir enfermedades degenerativas crónicas.

En las personas sanas, cantidades superiores a la dosis diaria recomendada no parecen ser útiles. Los fumadores necesitan mayor cantidad de vitamina C, porque la nicotina reduce la tasa de esta vitamina en el organismo (Webwer P, 1996), (Food *et al*, 2000).

La actual CDR: Cantidad Diaria Recomendada ó RDA (*Recommended Dietary allowance*) para la vitamina C, es de 75 mg para las mujeres y 90 mg para los hombres., de acuerdo con las directrices de la Junta de Alimentos y Nutrición de los EEUU, que es la cantidad considerada para mantener una nutrición normal en la población general.

La RDA se define como el nivel de ingesta media diaria que es suficiente para satisfacer las necesidades de nutrientes de casi todos los individuos sanos de un grupo.

El alto consumo de esta vitamina es, generalmente, bien tolerado, un nivel máximo tolerable se estableció recientemente en 2 g en base a molestias gastrointestinales que a veces acompaña a la ingesta excesiva



# CEU

Los seguidores de la medicina ortomolecular, liderados por el premio Nobel Linus Pauling, recomiendan un consumo de entre 3000 mg y 18000 mg al día, y más en caso de enfermedad, basándose, por una parte, en lo que otros primates consumen y, por otra parte, en la cantidad que sintetizan los animales capaces de ello cuando sufren estrés. Tales dosis deben ser tomadas repartidas en varias tomas al día, debido a la capacidad limitada del organismo para absorberla. Un consumo demasiado rápido de vitamina C en forma de ácido da lugar a una diarrea ligera. (Frei B., 2012)

Al ser una vitamina hidrosoluble su eliminación por el riñón por diuresis es extremadamente eficaz, por lo que los excesos se pueden eliminar en menos de cuatro horas. Sin embargo, hay una cierta transformación de ácido ascórbico a ácido oxálico y su sal oxalato de calcio, que es bastante insoluble y puede crear cálculos renales. Con dosis superiores a 500 mg al día se produce ácido oxálico, que puede provocar mayor riesgo de padecer cálculos renales de oxalato.



## 6.-DISCUSION.

En el reciente meta-análisis publicado en enero de 2013 , Seung Kwon M. *et al*, tras revisar los estudios publicados hasta esa fecha al respecto sobre el uso de vitaminas ó suplementos antioxidantes para la prevención de eventos cardiovasculares, concluyen que no hay pruebas que apoyen su uso.

Sus resultados son consistentes con los de meta-análisis previos que investigaron la asociación entre el uso de la vitamina B, vitamina D, vitamina E, B -caroteno, ácido fólico, o selenio y las enfermedades cardiovasculares en ensayos controlados aleatorios.

Sin embargo, difieren con los de anteriores estudios en animales *in vivo* que sugirieron que vitaminas o antioxidantes inhiben el desarrollo de la aterosclerosis y los estudios de laboratorio *in vitro* que indicaron vitaminas y antioxidantes reducen la peroxidación lipídica y daño de radicales libres y finalmente inhiben la aterosclerosis.

El meta-análisis indica que hay una discrepancia en los resultados entre animal *in vivo* o estudios de laboratorio *in vitro* y ensayos controlados aleatorios con respecto a la asociación entre la vitamina o antioxidantes (formas naturales de frutas y hortalizas) o formas sintéticas y las enfermedades cardiovasculares.

Varias teorías podrían explicar esta discrepancia:

- a. En primer lugar, los estudios preclínicos como los estudios en animales y estudios de laboratorio *in vitro*, pueden no representar los procesos biológicos en el cuerpo humano. Así, a pesar de que las vitaminas o sustancias antioxidantes muestran beneficios contra una determinada enfermedad en estudios preclínicos, podrían no mostrar ningún beneficio o podrían ser nocivos en circunstancias clínicas.



- b. En segundo lugar, los efectos beneficiosos de los suplementos vitamínicos o antioxidantes podrían estar relacionados con el momento de su administración. Por ejemplo, los efectos beneficiosos de la vitamina C se producen en las primeras etapas de la aterosclerosis y una vez que la placa aterosclerótica ha desarrollado no tiene ningún efecto beneficioso (Aguirre R., 2008). En las primeras etapas de la aterosclerosis, puede prevenir la formación de lesión en el primer lugar o el crecimiento inicial de la placa mediante la mejora de la función endotelial y la prevención de la formación de la neointima.

Sin embargo, una vez que la placa aterosclerótica está ya formado, la contribución de vitamina C a los procesos de antiaterogénicos puede ser insignificante.

Se llevaron a cabo ensayos clínicos en más pacientes que ya sufren de enfermedades vasculares. Incluso entre los pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular antes de los síntomas, la edad de los participantes en la mayoría de estos estudios fue de 50 años, una edad en la que las lesiones ateroscleróticas y placas sin duda ya están presentes. Se necesitan ensayos que incluyan a los participantes más jóvenes para examinar si la vitamina C tiene un efecto en las primeras etapas de la aterosclerosis.

¿Es la terapia de combinación superior a la suplementación de la vitamina sola?

Las vitaminas muestran una eficacia diferente dependiendo del tipo de estrés oxidativo y el compartimiento del cuerpo en el que se lleva a cabo. La falta de conocimiento acerca de dónde y cómo las LDL sufren la modificación oxidativa, ha condicionado la definición del tipo de la vitamina óptima.

Como estas vitaminas poseen cada uno un papel específico en el sistema de defensa antioxidante, mediante el uso de una combinación de vitaminas, la protección global podría ser potencialmente ampliada.



La superioridad potencial de la terapia de combinación se puede predecir a partir de las siguientes premisas:

- a. Efectos protectores vistos en estudios de observación con alta ingesta de frutas y verduras que contienen varias de estas vitaminas;
- b. la falta de los ensayos clínicos aleatorizados con suplementación de un solo compuesto;
- c. efecto pro-oxidante de estas vitaminas en la ausencia de cofactores necesarios;
- d. los datos experimentales de los efectos cooperativos y sinérgicos de las vitaminas.

En frutas y verduras hay una interacción natural entre hidrofóbico (por ejemplo, la vitamina E) e hidrófilos (vitamina C), vitaminas antioxidantes que se pierden con la administración de suplementos de vitamina sola, lo que podría explicar la falta de beneficios.

La suplementación con sólo una de estas vitaminas podría dar lugar a un desequilibrio de los antioxidantes endógenos que debilita el sistema de defensa antioxidante y permite a los efectos pro-oxidantes que emergen, como con la aterosclerosis mediada con altas dosis de vitamina E.

El aumento de la ingesta de frutas y verduras se traduce en mayores niveles de estas vitaminas en el "ambiente adecuado". Por lo tanto a través de la combinación de suplementos usando dosis de vitaminas en proporciones fisiológicas podemos optimizar el estado antioxidante sin dar como resultado un desequilibrio en los niveles de antioxidantes endógenos.

Estas vitaminas han demostrado que actúan sinérgicamente para mediar la protección contra el estrés oxidativo. La vitamina C se ha utilizado para regenerar la vitamina E a partir de su estado oxidado a su estado activo (Buettner G.R., 1993) , para reducir al mínimo sus efectos pro-oxidantes y para causar la inhibición



sinérgica de la peroxidación de LDL ( Rificci V.A., 1993).  $\beta$ -caroteno también se ha demostrado que actúa sinérgicamente con la vitamina E .

A continuación, se puede plantear la hipótesis de que esta protección mejorada contra el estrés oxidativo se debe proporcionar un mayor efecto anti-aterogénico y como consecuencia reducir la incidencia de puntos finales clínicos. Sin embargo, los ensayos clínicos con un "cóctel" de vitaminas no han indicado esos efectos positivos (Blott, 1993), ( *Hearth Protection Study Collaborative Group*, 2002).

Sin embargo, los ensayos han mostrado resultados contradictorios con la suplementación combinada de vitamina C y la vitamina E con respecto a los puntos finales clínicos, con uno que sugieren efectos de protección y los otros efectos neutros que indican (Cook N.R., 2007 ) .

En el anexo al final del trabajo se incluyen las tablas 3 y 4 con los estudios de intervención y la combinación de antioxidantes.

Llegado este punto debemos también preguntarnos, ¿por qué podría la suplementación antioxidante ser perjudicial para algunas poblaciones? Los procesos oxidativos son vitales para la función celular normal, y tienen un papel fundamental en varios sistemas fisiológicos, incluyendo la fisiología vascular normal. Cuando se administra en dosis farmacológicas, que son mucho mayores que las dosis que se pueden lograr por la ingesta dietética, los antioxidantes pueden atenuar ambos procesos oxidantes nocivos y beneficiosos. Esta puede ser la razón por qué los ensayos clínicos que utilizan dosis farmacológicas de antioxidantes no muestran un efecto beneficioso sobre la progresión de la enfermedad cuando se administra indiscriminadamente a todos los individuos, independientemente de su nivel de línea de base de estrés oxidativo.

### Críticas a los estudios realizados sobre cáncer y vitamina C.

La mayoría de los estudios de intervención publicados tienen un seguimiento y duración que comprende entre 4 y 6 años. La conversión de una célula premaligna





a maligna, puede tardar más tiempo. Los ensayos clínicos pueden ser demasiado cortos para poder demostrar cualquier beneficio con la suplementación.

Steinberg postuló que, al contrario que los agentes reductores del colesterol y de la presión arterial, los antioxidantes tienen que ser utilizados durante más de 5 años para tener un efecto beneficioso demostrable en la enfermedad cardiovascular.

(Steinberg D., 1995).

.La mayoría de los estudios de suplementación no se han realizado en sujetos sanos, sino en aquellos con alguna condición predisponente al estrés oxidativo, como fumadores, entre los que el incremento del aporte de antioxidantes podría no ser suficiente para reparar el daño oxidativo al tener los requerimientos de base aumentados.

También es posible que factores genéticos desconocidos (que pudieran interactuar con la dieta), puedan explicar la falta de efecto de los estudios de intervención.

La reducción en el riesgo cardiovascular y en la incidencia de cáncer que se pueda conseguir con la suplementación no puede ser atribuida exclusivamente al efecto antioxidante, otras funciones biológicas pueden también jugar su papel. Además, el hecho de que las vitaminas tengan otras funciones a parte de la propiamente antioxidante, hace difícil determinar a qué se debe exactamente el efecto conseguido (reducción riesgo cardiovascular y de cáncer).

La vitamina E y la vitamina C tienen funciones más allá de sus propiedades antioxidantes, incluyendo efectos anti-inflamatorios a través de la alteración de la expresión génica y que actúa en las vías de señalización que se activan por las LDL oxidadas. Por lo tanto si el estrés oxidativo no juega un papel en la aterosclerosis, todavía se reconoce que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria, y a través de sus propiedades anti-inflamatorias estas vitaminas puede potencialmente tener todavía un papel importante en la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto el efecto beneficioso de estas



vitaminas en los estudios de observación podría ser debido a estas propiedades no-antioxidantes.

## El papel de los biomarcadores

No hay duda de que un desequilibrio en la producción de radicales libres y otras especies reactivas y los sistemas de protección naturales disponibles para los organismos puede dar lugar a la producción de productos oxidados de lípidos, ácidos nucleicos y proteínas.

Estos productos de oxidación, o biomarcadores de este desequilibrio, pueden estar relacionados con los primeros eventos en enfermedades crónicas. Sin embargo, todavía no han sido adecuadamente validados como marcadores de la aparición, progresión o regresión de cualquier enfermedad crónica.

Aunque la vitamina C, la vitamina E, y selenio han demostrado que disminuye las concentraciones de algunos de los biomarcadores asociados con el estrés oxidativo, la relación entre las observaciones y la enfermedad crónica aún no se han dilucidado.

Como consecuencia de ello, no ha sido posible establecer que los antioxidantes dietéticos u otros nutrientes que pueden alterar los niveles de estos biomarcadores son en sí mismas causalmente relacionados con el desarrollo o la prevención de enfermedades crónicas.

El descubrimiento de biomarcadores oxidativos eficientes y estandarizados permitirá la evaluación de la eficacia de las vitaminas antioxidantes y la identificación de las personas que serían potencialmente en una mayor necesidad de suplementos vitamínicos.

Cuando los pacientes consultan acerca de la necesidad de suplementos multivitamínicos y minerales, los profesionales clínicos debemos ser conscientes de que, si bien es poco probable que tengan efectos adversos graves, a la vista de los



estudios publicados al respecto, no queda claro si la suplementación es eficaz en la prevención de cáncer, enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas importantes.

Mantener una dieta saludable y equilibrada, con frutas y verduras, ricas en diversas vitaminas y antioxidantes se asocia con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, hay que señalar que tal dieta puede ser indicativa de un estilo de vida saludable en general.

Se necesitan más estudios con dietas ricas en vitaminas para dilucidar cómo la acción combinada de estos y otros antioxidantes puede prevenir la enfermedad.

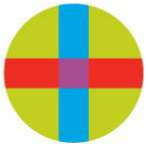
Las dosis administradas en los estudios son muy variables, así como las muestras poblacionales.

Se necesitan más estudios sobre el papel de la vitamina C aislada para poder sacar conclusiones y recomendaciones acerca de su uso.

Más ensayos controlados aleatorios deben determinar si los suplementos de vitaminas y antioxidantes serían beneficiosos contra las enfermedades cardiovasculares para las personas que son deficientes en vitaminas y antioxidantes al inicio del estudio.

En muchos países, se permite a la industria farmacéutica o industria alimentaria (industria que, por otro lado, mueve millones), vender suplementos antioxidantes ó vitamínicos bajo el nombre de alimentos funcionales o alimentos médicos y muchas personas los toman en la creencia de que van a mejorar su salud.

Los gobiernos y agencias reguladoras para alimentos y fármacos deberían considerar a los suplementos de vitaminas y antioxidantes como medicamentos y evaluar estrictamente su eficacia y su seguridad antes de permitir su libre consumo.



## **7.- CONCLUSIONES.**

1.- La fuerza de la evidencia es insuficiente para apoyar la presencia o la ausencia de un beneficio de la utilización diaria de multivitaminas y suplementos minerales para la prevención primaria del cáncer y las enfermedades cardiovasculares.

Concretamente, la suplementación con vitamina C en la prevención primaria, no debe recomendarse indiscriminadamente, ya que su beneficio no ha sido demostrado.

2.- Los estudios más frecuentes realizados con vitamina C son los que la incluyen en combinación con otros antioxidantes, siendo menos numerosos los estudios que la evalúan de forma aislada (tanto en su papel en la prevención de enfermedades cardiovasculares como en el cáncer).

3.- Por el momento, podemos decir que no hay evidencia de que los suplementos de vitamina C como antioxidante, en las dosis probadas, y para las poblaciones analizadas, ayuden a prevenir el cáncer.

4.- Mantener una dieta saludable y equilibrada, con frutas y verduras, ricas en diversas vitaminas y antioxidantes, es la mejor recomendación que podemos hacer de momento a nuestros pacientes, en espera de nuevos estudios epidemiológicos que aporten nuevos datos acerca de la suplementación de dichos nutrientes.

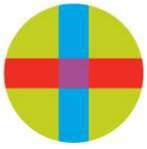


## 8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Sies, H. (1985), *Oxidative stress. Introductory remarks*. Oxidative Stress (Sies, H., ed.), pp. 1–8. Academic Press, London, U.K.
2. Diplock, A.T. (1991). Los nutrientes antioxidantes y la prevención de la enfermedad: una visión general. *Am J Clin Nutr* 53: 189S-193S.
3. Kohlmeier L., Hastings SB. (1995). La evidencia epidemiológica de un papel de los carotenoides en la prevención de la enfermedad cardiovascular . *Am J Clin Nutr.* (1995),62 :. 1370-1376 S.
4. Duarte T.L., Lunec J. (2005). Revisión: Cuando es un antioxidante no es un antioxidante? Una revisión de nuevas acciones y reacciones de la vitamina C. *Radic Res.* 2005; 39 :. 671-686
5. Byers T., Guerrero N. (1995). La evidencia epidemiológica para la vitamina C y la vitamina E en la prevención del cáncer *Am J Clin Nutr.* 1995; 62:1385 S-1392S.
6. Khaw K.T., Bingham S., Welch A. (2001). Para el estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición. Relación entre el ácido ascórbico en plasma y la mortalidad en los hombres y las mujeres en un estudio prospectivo EPIC-Norfolk: un estudio prospectivo poblacional. *Lancet.* 2001; 357:657-663.
7. Loria C.M., Klag M.J., Caulfield L.E., Whelton P.K. (2000). Estado de la vitamina C y la mortalidad en adultos en Estados Unidos *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:139-145.
8. Negri E., Franceschi S., Bosetti C. (2000). Micronutrientes seleccionados y el cáncer oral y faríngeo. *Int J Cancer.* 2000; 86:122-127.
9. Usted W.C., Zhang L., Gail M.H. (2000). Displasia gástrica y cáncer gástrico: *Helicobacter pylori* ., suero de vitamina C, y otros factores de riesgo *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:1607-1612.



10. Freudenheim J.L., Marshall J.R., Vena J.E. (1996). Riesgo premenopáusico de cáncer de mama y el consumo de verduras, frutas y nutrientes relacionados. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88:340-348.
11. Gandini S., Merzenich H., Robertson C., Boyle P. (2000). Meta-análisis de estudios sobre el riesgo de cáncer de mama y la dieta: el papel del consumo de frutas y verduras y la ingesta de micronutrientes asociadas *Eur J Cancer.* 2000; 36:636-646.
12. Wu K., Helzlsouer K.J., Alberg A.J., Comstock G.W., Norkus E.P., Hoffman S.C. (2000). Estudio prospectivo de las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico y el cáncer de mama (Estados Unidos) *Cancer Causes Control.* 2000; 11:279-283.
13. Michels K.B., Holmberg L., Bergkvist L., Ljung H., Bruce A., Wolk A. (2001) Dietéticos antioxidantes vitaminas, retinol, y la incidencia de cáncer de mama en una cohorte de mujeres suecas. *Int J Cancer.* 2001; 91:563-567.
14. Wu K., Helzlsouer K.J., Alberg A.J., Comstock G.W., Norkus E.P., Hoffman S.C. (2000). Estudio prospectivo de las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico y el cáncer de mama (Estados Unidos) *Cancer Causes Control.* 2000; 11:279-283.
15. Steinberg D. (1995). Clinical trials of antioxidants in atherosclerosis: are we doing the right thing? *Lancet* 1995; 346(8966):36–8.
16. Blot W., Yao Li J., Taylor P. (1993). Nutrición ensayos de intervención en Linxian, China: La suplementación con vitamina / mineral combinaciones específicas, la incidencia de cáncer y la mortalidad específica de la enfermedad en la población general. *NCI J Natl Cancer Inst* (1993) 85(18): 1483-1491.
17. Bjelakovic T., Nikolova D., Simonetti R.G., Gluud C. (2004). Suplementos antioxidantes para la prevención de los cánceres gastrointestinales: una revisión sistemática y meta-análisis. *Lancet.* 2004 octubre 02 al 08, 364 (9441) :1219-28.



18. Bjelakovic G., Nikolova D., Simonetti R.G., Gluud C. (2008). Suplementos antioxidantes para la prevención de cánceres gastrointestinales (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
19. Jacob R.A. , Sotoudeh T. (2002). Función de la vitamina C y el estado de la enfermedad crónica. *Care Clin Nutr.* 2002 Mar-Apr; 5 (2): los 66-74.
20. Frei B , Birlouez-Aragón I., Lykkesfeldt J.(2012). Punto de vista de los autores: ¿Cuál es el consumo óptimo de la vitamina C en los seres humanos. *Crítico Ap Food Sci Nutr* 2012; 52 (9) :815-29.
21. Lin J., Cocinero N.R., Albert C., Zaharris E., Gaziano J.M., Van Denburgh M., Buring J.E., Manson J.E. (2009). *J Natl Cancer Inst.* 2009 07 de enero, 101 (1) :2-4.
22. Bandera E.V. , Gifkins D.M. , Moore D.F. , McCullough M.L., Kushi L.H.(2009). Vitaminas antioxidantes y el riesgo de cáncer de endometrio: una respuesta a la dosis de meta-análisis. *Cancer Causes Control.* julio 2009, 20 (5) :699-711.
23. Yikyung P., Spiegelman D. , Hunter D. La ingesta de vitaminas A, C y E y el uso de varios suplementos vitamínicos y el riesgo de cáncer de colon: un análisis conjunto de los estudios de cohorte prospectivos. . *Cancer Causes Control.*, noviembre 2010, 21 (11):1745-1757.
24. Fulan H., Changxing J., Baina W. (2011). Retinol, vitamins A, C, and E and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression. *Cancer Causes & Control*, October 2011 volume 22, Issue 10, pp 1383-1396
25. Strattona J., Godwin M.(2011) The effect of supplemental vitamins and minerals on the development of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Family Practice* 2011, 28 (3):243-252.
26. Cortés-Jofré M., Rueda J.R., Corsini-Muñoz G.(2011) Drugs for preventing lung cancer in healthy people. Editorial Group: Cochrane Lung Cancer Group. Published Online: 17 OCT 2012.



27. Papaioannou D. , Cooper K.L. , Carroll C.(2011). Los antioxidantes en la quimioprevención del cáncer colorrectal y adenomas colorrectal en la población general: revisión sistemática y meta-análisis. *Colorectal Dis.* 2011 Oct; 13 (10) :1085-99.
28. Christen W.G. , Gaziano J.M., Hennekens C.H. (2000). Diseño del Physicians Health Study II, un ensayo de betacaroteno, vitaminas E y C y multivitamínicos en la prevención de cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades de los ojos y la revisión de los resultados completos de los ensayos. *Ann Epidemiol* 2000 febrero; 10 (2) :125-34.
29. Hercberg S., Galán P., Preziosi .P, Bertrais S. (2004). El Estudio SU.VI.MAX: un ensayo aleatorizado, controlado con placebo de los efectos sobre la salud de las vitaminas y minerales antioxidantes. *Arch Intern Med.* 2004; 164:2335 -42.
30. Seung K. (2013). Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013; 346.
31. Honarbakhsh S. y Schachter M.(2009). Vitaminas y enfermedad cardiovascular. *British Journal of Nutrition* 2009; 101:1113-1131.
32. Siqueira A., Risso C., Sandra G. (2009). Vitaminas y minerales con propiedades antioxidantes y el riesgo cardiometabólico: controversias y perspectivas *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53 (5).
33. Aukerman D.(2004). Do Vitamin C Supplements Reduce Cardiovascular Disease Mortality? *Am Fam Physician.* 2004 Apr 1;69(7):1723-1724.
34. Fairfield K., Fletcher R. (2002). Vitaminas para la prevención de enfermedades crónicas en adultos de Examen Científico. *JAMA.* 2002; 287 (23) :3116-3126.





35. Pocobelli G. , Peters U. , Kristal A., White E.(2009). El uso de suplementos de multivitaminas, vitamina C y vitamina E en relación con la mortalidad. *Am J Epidemiol* 2009 15 de agosto; 170 (4) : 472-483.
36. Stanner S.A., Hughes J., Kelly C.N., Buttriss J.(2004). .A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis'. *Public Health Nutr.* 2004 May;7(3):407-22.
37. Lykkeldsfelt J., Poulsen E. (2010). Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition* (2010), 103, 1251–1259 .
38. Megha C., Puja K. , Dwyer J. , Dwyer K. , Shircore A. , Nordstrom C., Sun P., Paul-Labrador M. , Yang Y., Bairey N. (2012).Las diferentes relaciones de aterosclerosis temprana entre la vitamina C de los suplementos alimenticios en contra del Atherosclerosis Study Los Ángeles: *un estudio de cohorte prospectivo*. *Cardiovasc Med J.* 2012; 6:113-121.
39. Sesso H.D. , Christen W.G. , Bubes V. , Smith J.P. , MacFadyen J. , M Schwartz M.(2012). Las multivitaminas para la prevención de la enfermedad cardiovascular en los hombres: ensayo controlado el Physicians 'Health Study II aleatorizado. *JAMA.* 2012 07 de noviembre, 308 (17) :1751-60.
40. Aguirre R., Mayo J.M.(2008). Inflamación en el lecho vascular: importancia de la vitamina C. *Pharmacol Ther* 2008;119:96-103.
41. Honarbakhsh S., Schachter M. (2009). Vitaminas y enfermedad cardiovascular. *British Journal of Nutrition* 101 (8): 113-1131.
42. Merzenich U., Zeitler G., Panek D. (2007). La vitamina C promueve el crecimiento de células endoteliales humanas a través de la vía de señalización de ERK-. *Eur J Nutr* 2007; 46 , 87-94.
43. Tomoda H., Yoshitake M., Morimoto K. (1996). Posible prevención de reestenosis postangioplastia por el ácido ascórbico. *Am J Cardiol* 1996; 78 , 1284-1286.



44. Buettner G.R. (1993) La ley del más fuerte de los radicales libres y antioxidantes: Peroxidación lipídica,  $\alpha$ -tocoferol y ascorbato. Arch Biochem Biophys 1993; 300: 535-543.
45. Rifici V A , Khachadurian A K (1993) La suplementación con vitaminas C y E inhibe *in vitro* la oxidación de las lipoproteínas. J Am Coll Nutr 1993;12: 631-637.
46. Hearth Protection Study Collaborative Group (2002) MRC / Estudio de Protección del Corazón de los suplementos de vitamina antioxidante en 20 536 individuos de alto riesgo BHF: Un ensayo aleatorio controlado con placebo Lancet 2002;360 : 23-33.
47. Cook N.R., Albert C.M., Gaziano J.M. (2007). Un ensayo factorial aleatorizado de vitaminas C y la vitamina E y  $\beta$ -caroteno en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en mujeres: resultados de antioxidantes Estudio Cardiovascular de la Mujer . Arch Intern Med 2007;167:1610-1618.
48. Steinberg D. (1995). Los ensayos clínicos de los antioxidantes en la aterosclerosis: ¿estamos haciendo lo correcto? Lancet 1995; 346:36-38.
49. Clarke R., Armitage J.(2002). Las vitaminas antioxidantes y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Revisión de ensayos aleatorios a gran escala. Cardiovascular Drugs Ther 2002;16 : 411-415.
50. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Ingesta diaria recomendada. 10a ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
51. Junta de alimentos y Nutrición del Instituto de Medicina (2000): Ingestas dietéticas de referencia para la vitamina C, la vitamina E, el selenio y carotenoides. Un memorial escrito del panel de compuestos antioxidantes y dietéticos y afines, subcomités en los niveles superiores de referencia de nutrientes y la interpretación y usos de ingestas dietéticas de referencia y el Comité Permanente de la evaluación científica de las ingestas dietéticas de referencia. National Academy Press, Washington.



CEU

52. Carr A., Frei B. (1997). Hacia una nueva cantidad diaria recomendada de vitamina C sobre la base de antioxidants y efectos sobre la salud en seres humanos. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (6): 1086-1107.
53. Bloque G., (1991) La vitamina C y la prevención del cáncer: la evidencia epidemiológica *Am J Clin Nutr* 1991 ; 53 (Suppl) : 270S -82S.
54. Weber P., Bendich A., Schalch W. (1996). La vitamina C y la salud humana, una revisión de los datos recientes correspondientes a las necesidades humanas. *Int J Vitam Nutr Res* 1996 ; 66 : 19 -30.



## ANEXO Nº1. TABLAS.

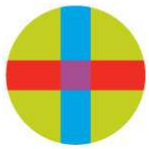
**Tabla 1.** Eficacia de suplementos de vitaminas y antioxidantes en la prevención de los principales eventos cardiovasculares en meta-análisis de subgrupos por tipo de prevención y tipo de suplemento.

Factor	Nº de ensayos	Riesgo relativo (IC del 95%)	Heterogeneidad (%)	Modelo
Todos	50	1.00 (0.98 a 1,02)	42	Efectos fijos
<b>Prevención:</b>				
Primaria	30	1.01 (0.98 a 1,03)	42	Efectos fijos
Secundaria	20	1.00 (0.97 a 1,03)	44	Efectos fijos
<b>Tipo de suplemento:</b>				
Vitaminas sólo	39	0.99 (0.97 a 1.01)	44	Efectos fijos
Ensayos de calidad baja	17	0.99 (0,96 a 1,02)	32	Efectos fijos
Ensayos de alta calidad	22	0.99 (0.94 a 1,05)	53	Efectos aleatorios
Antioxidantes sólo	22	0.98 (0,96 a 1,02)	41	Efectos fijos
Ensayos de calidad baja	11	0.99 (0,96 a 1,03)	25	Efectos fijos
Ensayo de alto calidad	9	0.97 (0,91 a 1,02)	49	Efectos fijos
Vitamina A	2	0.98 (0.45 a 2.16)	87	Efectos aleatorios
Dosis baja (10 000 UI/día)	1	0,63 (0.37 a 1,07)	NA	NA
Dosis altas (25 000 UI/día)	1	1.41 (1.15 a 1.73) *	NA	NA
Vitamina B6	16	0,96 (0,92 a 1,01)	33	Efectos fijos
Dosis baja (3-25 mg/día)	8	0,92 (0,85 a 0,99) *	35	Efectos fijos
Ensayos de calidad baja	3	0,76 (0,61 a 0,94) *	0	Efectos fijos
Ensayos de alta calidad	5	0,94 (0,87 a 1,02)	39	Efectos fijos
Dosis altas (40-100 mg/día)	8	0,99 (0,94 a 1,05)	22	Efectos fijos
Vitamina B12	17	0,99 (0,95 a 1,02)	37	Efectos fijos
Dosis baja (6 mg de 0.5 µg/día)	11	0,96 (0,90 a 1,02)	34	Efectos fijos
Dosis altas (1-2 mg/día)	6	1,00 (0,96 a 1,05)	43	Efectos fijos
Ácido fólico	21	0,99 (0,95 a 1,02)	35	Efectos fijos
Dosis baja (500 mg de 5 µg/día)	17	0,99 (0,96 a 1,03)	39	Efectos fijos
Dosis alta (10-40 mg/día)	4	0,89 (0,78 a 1,03)	0	Efectos fijos
Vitamina C†	7	0,99 (0,94 a 1,04)	16	Efectos fijos
Dosis baja (120-250 mg/día)	3	0,99 (0,94 a 1,04)	31	Efectos fijos
Dosis altas (500-1000 mg/día)	4	0,98 (0,94 a 1,12)	28	Efectos fijos
Vitamina D	7	1,02 (0,98 a 1,07)	23	Efectos fijos
Dosis baja (120-250 mg/día)	2	1,05 (0,99 a 1,12)	0	Efectos fijos
Dosis altas (500-1000 mg/día)	5	0,94 (0,86 a 1,03)	0	Efectos fijos
Vitamina E†	17	0,97 (0,94 a 1,01)	44	Efectos fijos
Dosis baja (IU 60-250 mg/día)	13	0,96 (0,92 a 1,01)	35	Efectos fijos
Dosis altas (500-600 mg/día)	4	0,84 (0,52 a 1,35)	69	Efectos aleatorios
B caroteno	11	1,04 (0,96 a 1,12)	55	Efectos aleatorios
Dosis bajas (6-25 mg/día)	6	0,99 (0,95 a 1,03)	7	Efectos fijos
Dosis alta (30-50 mg/día)	5	1,14 (0,96 a 1,35)	69	Efectos aleatorios
Selenio	7	0,91 (0,77 a 1,06)	47	Efectos fijos
Dosis baja (50-100 µg/día)	5	0,85 (0,70 a 1,04)	44	Efectos fijos
Alta dosis (122-200 µg/día)	2	0,57 (0,10 a 3,16)	67	Efectos fijos

NA = no aplicable.

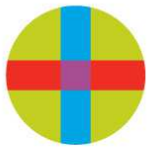
\*  $P \leq 0.05$ .

†Para subgrupo metanálisis de vitamina C y vitamina E, se utilizaron datos del artículo de 2008 PHS283 porque los datos no estaban disponibles en 2012 artículo de PHS.



**Tabla 2.** Eficacia de suplementos de vitaminas y antioxidantes en la prevención de eventos cardiovasculares en meta-análisis de subgrupos por resultado.

Factor	Nº de ensayos	Riesgo relativo (IC del 95%)	Heterogeneidad (%)	Modelo
Muerte cardiovascular	32	1.01 (0.97 a 1,05)	41	Efectos fijos
Vitamina A	2	0.98 (0.45 a 2.16)	87	Efectos aleatorios
Vitamina B6	8	0.91 (0.83 a 0,99) *	0	Efectos fijos
Ensayos de calidad baja	4	0.93 (0.75 a 1,14)	12	Efectos fijos
Ensayos de alta calidad	4	0.90 (0,82 a 0,99) *	0	Efectos fijos
No suministrados por la industria farmacéutica	2	0,96 (0.84 a 1.10)	0	Efectos fijos
Suministrados por la industria farmacéutica	2	0,85 (0,75 a 0,97) *	0	Efectos fijos
No suministrados por la industria farmacéutica	3	0,96 (0.83 a 1.10)	0	Efectos fijos
Suministrados por la industria farmacéutica	5	0,88 (0,79 a 0.98) *	0	Efectos fijos
Vitamina B12	9	0,96 (0.90 a 1,03)	27	Efectos fijos
Ácido fólico	11	0,96 (0,89 a 1,03)	11	Efectos fijos
Vitamina C†	6	1.03 (0.95 a 1.12)	27	Efectos fijos
Vitamina D	3	0.90 (0.76 a 1.07)	27	Efectos fijos
Vitamina E†	15	0.98 (0,92 a 1,04)	37	Efectos fijos
B caroteno	10	1.10 (0,96 a 1,27)	61	Efectos aleatorios
Selenio	15	0.98 (0,92 a 1,04)	37	Efectos fijos
Vitamina	2	0.98 (0.45 a 2.16)	87	Efectos aleatorios
Angina	10	1.04 (1.00 a 1,08) *	36	Efectos fijos
Ensayos de calidad baja	6	1.05 (1.00 a 1,09) *	25	Efectos fijos
Ensayos de alta calidad	4	1.01 (0.86 a 1.18)	57	Efectos aleatorios
Vitamina B6	4	0,93 (0,72 a 1.20)	77	Efectos aleatorios
Vitamina B12	4	0,93 (0,72 a 1.20)	77	Efectos aleatorios
Ácido fólico	4	0,93 (0,72 a 1.20)	77	Efectos aleatorios
Vitamina C†	2	0.94 (0.85 a 1.03)	0	Efectos fijos
Vitamina D	1	1.07 (0,93 a 1.23)	NA	NA
Vitamina E†	3	1.15 (0,99 a 1.33)	0	Efectos fijos
Infarto de miocardio	34	1.00 (0,96 a 1,03)	0	Efectos fijos
Vitamina B6	13	0.99 (0,91 a 1,07)	11	Efectos fijos
Vitamina B12	14	0.99 (0,93 a 1,06)	4	Efectos fijos
Ácido fólico	15	0.99 (0,93 a 1,06)	0	Efectos fijos
Vitamina C†	4	0,96 (0,87 a 1,07)	0	Efectos fijos
Vitamina D	2	1.06 (0,92 a 1.21)	0	Efectos fijos
Vitamina E†	12	0.77 (0.65 a 0,91) *	76	Efectos aleatorios
Ensayos de calidad baja	5	0,76 (0,57 a 1,01)	81	Efectos aleatorios
Ensayos de alta calidad	7	0.75 (0,58 a 0,97) *	75	Efectos aleatorios
No suministrados por la industria farmacéutica	4	0,79 (0,53 a 1,17)	62	Efectos aleatorios
Suministrados por la industria farmacéutica	3	0.67 (0,42 a 1,07) *	86	Efectos aleatorios
Prevención primaria	7	0,72 (0,54 a 0,95) *	76	Efectos aleatorios



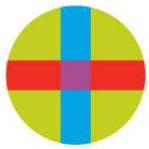
**Tabla 2. (Continuación) Eficacia de suplementos de vitaminas y antioxidantes en la prevención de eventos cardiovasculares en meta-análisis de subgrupos por resultado.**

Factor	Nº de ensayos	Riesgo relativo (IC del 95%)	Heterogeneidad (%)	Modelo
No suministrados por la industria farmacéutica	3	0,79 (0,42 a 1,50)	55	Efectos aleatorios
Suministrados por la industria farmacéutica	4	0,63 (0,42 a 0,97) *	82	Efectos aleatorios
Prevención secundaria	5	0,79 (0,61 a 1,02)	80	Efectos aleatorios
No suministrados por la industria farmacéutica	4	0,79 (0,53 a 1,17)	62	Efectos aleatorios
Suministrados por la industria farmacéutica	8	0,73 (0,59 a 0,92) *	82	Efectos aleatorios
B caroteno	4	0,95 (0,80 a 1,14)	52	Efectos aleatorios
Selenio	3	0,87 (0,59 a 1,28)	0	Efectos fijos
Infarto de miocardio fatal	9	1,02 (0,92 a 1,12)	43	Efectos fijos
Vitamina B6	1	1,00 (0,75 a 1,33)	NA	NA
Vitamina B12	1	1,00 (0,75 a 1,33)	NA	NA
Ácido fólico	1	1,00 (0,75 a 1,33)	NA	NA
Vitamina E†	3	0,57 (0,32 a 1,03)	0	Efectos fijos
B caroteno	1	1,05 (0,95 a 1,17)	NA	NA
Selenio	1	1,12 (0,43 a 2,87)	NA	NA
Infarto de miocardio no fatal	13	0,83 (0,66 a 1,04)	89	Efectos aleatorios
Vitamina B6	3	1,08 (0,90 a 1,30)	22	Efectos fijos
Vitamina B12	4	1,03 (0,93 a 1,14)	1	Efectos fijos
Ácido fólico	4	1,03 (0,93 a 1,14)	1	Efectos fijos
Vitamina C†	4	0,85 (0,70 a 1,04)	0	Efectos aleatorios
Vitamina E†	9	0,57 (0,32 a 1,03)	0	Efectos fijos
B caroteno	4	0,95 (0,80 a 1,14)	52	Efectos aleatorios
Selenio	3	0,82 (0,53 a 1,27)	0	Efectos fijos
Accidente cerebrovascular	32	0,97 (0,93 a 1,02)	0	Efectos fijos
Vitamina B6	12	0,93 (0,85 a 1,01)	13	Efectos fijos
Vitamina B12	5	0,91 (0,80 a 1,03)	8	Efectos fijos
Ácido fólico	7	0,90 (0,79 a 1,01)	19	Efectos fijos
Vitamina C†	4	0,98 (0,88 a 1,09)	0	Efectos fijos
Vitamina D	5	1,00 (0,88 a 1,13)	6	Efectos fijos
Vitamina E†	12	1,00 (0,93 a 1,09)	20	Efectos fijos
B caroteno	2	0,98 (0,89 a 1,07)	0	Efectos fijos
Selenio	1	1,09 (0,68 a 1,72)	NA	NA
Ataque isquémico transitorio	5	1,12 (0,97 a 1,30)	0	Efectos fijos
Vitamina B6	2	1,12 (0,88 a 1,42)	0	Efectos fijos
Vitamina B12	2	1,12 (0,88 a 1,42)	0	Efectos fijos
Ácido fólico	2	1,12 (0,88 a 1,42)	0	Efectos fijos
Vitamina D	1	1,12 (0,96 a 1,42)	NA	NA
Vitamina E†	2	0,93 (0,59 a 1,47)	0	Efectos fijos

NA = no aplicable.

\* P<0. 05.

†Para subgrupo metanálisis de vitamina C y vitamina E, se utilizaron datos del artículo de 2008 PHS283 porque los datos no estaban disponibles en 2012 artículo de PHS.



**Tabla 3.** Eficacia de los suplementos de vitaminas y antioxidantes dado individualmente o en combinación con otros suplementos vitamínicos o antioxidantes en la prevención de eventos cardiovasculares en meta-análisis de subgrupos.

Factor	Nº de ensayos	Riesgo relativo (IC del 95%)	Heterogeneidad (%)	Modelo
Todos	50	1.00 (0.98 a 1,02)	42	Efectos fijos
<b>Vitamina A:</b>				
Dado por separado	NA	—	—	—
Combinado con otras	2	0.98 (0.45 a 2.16)	87	Efectos aleatorios
<b>Vitamina B6:</b>				
Dado por separado	NA	—	—	—
Combinado con otras	16	0,96 (0,92 a 1,01)	33	Efectos fijos
Ensayos de calidad baja	5	0.94 (0,73 a 1,21)	66	Efectos aleatorios
Ensayos de alta calidad	11	0,96 (0,91 a 1,01)	1	Efectos fijos
<b>Vitamina B12:</b>				
Dado por separado	NA	—	—	—
Combinado con otras	17	0.99 (0.95 a 1,02)	37	Efectos fijos
Ensayos de calidad baja	5	0.94 (0,73 a 1,21)	66	Efectos aleatorios
Ensayos de alta calidad	12	0.98 (0.95 a 1,02)	18	Efectos fijos
<b>Ácido fólico:</b>				
Dado por separado	4	1.02 (0.84 a 1.23)	47	Efectos fijos
Combinado con otras	17	0.99 (0.95 a 1,02)	37	Efectos fijos
Dado por separado o combinados	21	0.99 (0.95 a 1,02)	35	Efectos fijos
Ensayos de calidad baja	8	0.99 (0.90 a 1,08)	49	Efectos fijos
Ensayos de alta calidad	12	0.98 (0.95 a 1,02)	18	Efectos fijos
<b>Vitamina C*:</b>				
Dado por separado	NA	—	—	—
Combinado con otras	7	0.99 (0.94 a 1,06)	16	Efectos fijos
Ensayos de calidad baja	4	0.99 (0.94 a 1,04)	44	Efectos fijos
Ensayos de alta calidad	3	0.99 (0.88 a 1,11)	0	Efectos fijos
<b>Vitamina D</b>				
Dado por separado	2	0.95 (0.86 a 1,05)	11	Efectos fijos
Combinado con otras	5	1.04 (0.99 a 1.10)	0	Efectos fijos
Dado por separado o combinados	7	1.02 (0.98 a 1,07)	23	Efectos fijos
Ensayos de calidad baja	5	1.02 (0.98 a 1,08)	47	Efectos fijos
Ensayos de alta calidad	2	1.01 (0.45 a 2.27)	0	Efectos fijos
<b>Vitamina E*:</b>				
Dado por separado	10	0,93 (0,85 a 1,01)	57	Efectos aleatorios
Combinado con otras	7	0.99 (0.94 a 1,04)	15	Efectos fijos
Dado por separado o combinados	17	0.97 (0.94 a 1,01)	44	Efectos fijos
Ensayos de calidad baja	9	0.99 (0.95 a 1,03)	43	Efectos fijos
Ensayos de alta calidad	8	0.95 (0.90 a 1.00) †	45	Efectos fijos
<b>B caroteno:</b>				
Dado por separado	5	1.02 (0,96 a 1,08)	31	Efectos fijos
Combinado con otras	6	1.00 (0,81 a 1,23)	70	Efectos aleatorios
Dado por separado o combinados	11	1.04 (0,96 a 1,12)	55	Efectos aleatorios
Ensayos de calidad baja	6	0.99 (0.95 a 1,03)	30	Efectos fijos
Ensayos de alta calidad	5	1.13 (0.98 a 1,29)	64	Efectos aleatorios
<b>Selenio:</b>				
Dado por separado	3	0.34 (0.06 a 2.05)	70	Efectos aleatorios
Combinado con otras	4	0,88 (0,72 a 1,08)	26	Efectos fijos
Dado por separado o combinados	7	0.91 (0,77 a 1,06)	47	Efectos fijos
Ensayos de calidad baja	4	0.91 (0,73 a 1,12)	43	Efectos fijos
Ensayos de alta calidad	1	0.98 (0,77 a 1,24)	NA	NA

NA = no aplicable.

\* Para el meta-análisis de subgrupos de vitamina C y vitamina E, se utilizaron datos del artículo de 2008 PHS283 porque los datos no estaban disponibles en el artículo de PHS de 2012.

†P<0.05.



Target group	Trial	Study design	Antioxidant type and dosage in treatment group	Results and conclusion
Primary prevention	SU.VI.MAX <sup>(107)</sup>	Participants: approximately 12 800 middle-aged men and women were treated for 7.5 years Primary endpoint: incidence of cancer, ischaemic CVD and all-cause mortality	Vitamin E: 30 mg/d Vitamin C: 120 mg/d β-Carotene: 6 mg/d Se: 100 mg/d Trace elements (Zn): 20 mg/d Firstly randomised to β-carotene or placebo, then further randomised to vitamins E, C and multivitamins Vitamin E: 400 IU β-Carotene: 50 mg (alternate days) Vitamin C: 500 mg/d Multivitamins (daily)	No difference in the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality between the intervention and placebo group  Awaiting CVD results
Primary prevention	Physician Health Study II <sup>(111)</sup>	Participants: 15 000 healthy male physicians aged about 55 years old were treated for 12 years Primary endpoint: incidence of CVD, cancer and eye disease	Vitamin E: 400 IU β-Carotene: 50 mg (alternate days) Vitamin C: 500 mg/d Multivitamins (daily)	Awaiting CVD results
Primary prevention	Chinese study in Linxian Province <sup>(116)</sup>	Participants: approximately 30 000 men and women at high risk of CVD were treated for 5.2 years Primary endpoint: incidence of cancer, cancer mortality and mortality from other diseases	First factor (nutrient combination): Vitamin E: 30 mg/d β-Carotene: 15 mg/d Se: 50 µg/d Second factor: Vitamin C: 120 mg/d Mo: 30 µg/d	First factor: supplementation caused no reduction in the incidence of CVD Second factor: combination of vitamin C and Mo caused no reduction in incidence of CVD
Secondary prevention	MRC/BHF Heart Protection Study <sup>(119)</sup>	Participants: approximately 20 500 individuals with pre-existing CVD or diabetes were treated for 5 years Primary endpoint: incidence of vascular and non-vascular mortality and major morbidity	Vitamin E: 600 mg/d (all-Rac-α-tocopherol) Vitamin C: 250 mg/d β-Carotene: 20 mg/d	No significant difference in all-cause and cardiovascular mortality and incidence of vascular events between the vitamin- and placebo-allocated groups. There was an increase in all-cause mortality in the supplemented group compared with the placebo group
Secondary prevention	HATS <sup>(120)</sup>	Participants: 160 patients with pre-existing CHD, low HDL and normal LDL levels were treated for 3 years Primary endpoint: arteriographic evidence of coronary stenosis change and the first occurrence of cardiovascular event (death, myocardial infarction, stroke or revascularisation)	Vitamin E: 800 IU/d (D-α-tocopherol) Vitamin C: 1000 mg/d β-Carotene: 25 mg/d Se: 100 µg/d Second treatment: Simvastatin and niacin 2 x 2 factorial design	In combination with simvastatin and niacin, antioxidants blunted their effect on the rise in HDL-2 levels (15% reduction); the reduction in level of stenosis (0.4% regression v. 0.7% progression) and there was a 12% reduction in the number of individuals free of events
Secondary prevention	The Indian Experiment of Infarct Survival-3 <sup>(161)</sup>	Participants: approximately 130 patients with suspected acute myocardial infarction were treated for 28 d Primary endpoint: effect on cardiac enzymes and complications of acute myocardial infarction	Vitamin E: 400 mg/d Vitamin C: 1000 mg/d β-Carotene: 25 mg/d Vitamin A: 50 000 IU/d	The combined antioxidant treatment caused a significant reduction in infarct size, QRS score, reduced occurrence of angina pectoris and a 30% reduction in risk of cardiac endpoints compared with the placebo group

**Tabla 4.** Estudios de intervención: combinación de antioxidantes, incluyendo β-caroteno (Steinberg D., 1995) (Clarke, R & Armitage J., 2002).





Target group	Trial	Study design	Antioxidant type and dosage in treatment group	Results and conclusion
Primary prevention	St Francis Heart Study <sup>(118)</sup>	Participants: approximately 1000 asymptomatic apparently healthy individuals with elevated coronary Ca score were treated for 4.3 years Primary endpoint: Composite of atherosclerotic cardiovascular events	Vitamin E: 1000 IU/d Vitamin C: 1 g/d Atorvastatin: 20 mg/d	Participants with elevated Ca scores had a 42% significant reduction in composite endpoint with antioxidant therapy compared with placebo. However, this study was underpowered
Primary prevention	ASAP <sup>(112)</sup>	Participants: 520 middle-aged high-risk men and postmenopausal women with hypercholesterolaemia (>5 mmol/l) were treated for 3 years Primary endpoint: level of IMT in common carotid artery	Vitamin E: 272 IU/d (RRR- $\alpha$ -tocopherol acetate) Vitamin C: 500 mg/d (slow-release ascorbic acid)	33 (95% CI 4, 62) % significant reduction ( $P=0.024$ ); and 14% NS reduction in IMT in supplemented men and women respectively compared with placebo group The lack of benefit in women could be due to a lack of reduction in isoprostane levels in women
Secondary prevention	WACS <sup>(136)</sup>	Participants: approximately 8200 female health professionals with pre-existing CVD or more than three CVD risk factors and >40 years old were treated for 4 years Primary endpoint: incidence of cardiovascular events (non-fatal myocardial infarction, stroke and coronary revascularisation) and total CVD mortality	Vitamin E: 600 IU/d (RRR- $\alpha$ -tocopherol) Vitamin C: 500 mg/d $\beta$ -Carotene: 50 mg/d Out of 8171, 5442 participants were randomised to receive: folic acid/vitamin B <sub>9</sub> /vitamin B <sub>12</sub> 2 x 2 x 2 factorial design	The combination of vitamin C and vitamin E alone had no effect on the primary endpoints compared with the placebo and single supplementation groups There was a significant reduction in the incidence of stroke with the combination of vitamin C and vitamin E ( $P=0.03$ ) <sup>(114)</sup>
Secondary prevention	WAVE <sup>(118)</sup>	Participants: 423 postmenopausal women with at least 15 to 75% coronary stenosis at baseline were treated for 5 years Primary endpoint: the level of progression of coronary lesions	Vitamin E: 400 IU/d Vitamin C: 500 mg/d Second treatment: Conjugated equine oestrogen: 0.625 mg/d 2 x 2 factorial design	With antioxidant supplementation there was an increase of 0.044 mm/year in the coronary stenosis compared with placebo group It was also associated with an increase in all-cause mortality rates compared with placebo (hazard ratio: 2.8; 95% CI 1.1, 7.2; $P=0.047$ )
Secondary prevention	Transplant Associated Arteriosclerosis Trial <sup>(133)</sup>	Participants: forty cardiac transplant patients (0–2 years after cardiac transplantation) were treated for 1 year Primary endpoint: changes in the intimal index	Vitamin E: 400 IU twice daily (RRR- $\alpha$ -tocopherol) Vitamin C: 500 mg twice daily	After 1 year there was no change in intimal index in the supplemented group while there was an 8% increase in the placebo group. The magnitude of benefit was larger in cardiac transplant patients with endothelial dysfunction <sup>(233)</sup>

**Tabla 3.** Estudios de intervención: Combinación de antioxidantes excluyendo  $\beta$ -caroteno (Steinberg D., 1995) (Clarke, R & Armitage J., 2002).