

Antioxidantes y mortalidad

Resumen del estudio



Título del artículo

Mortalidad en ensayos aleatorizados con suplementos antioxidantes para prevención primaria y secundaria: revisión sistemática y metaanálisis

Autores

Bjelakovic G.
Nikolova D.
Gluud LL.
Simonetti RG.
Gluud C.

Publicado en:

JAMA, 28 de Febrero de 2007;
297(8):842-57

Link al artículo original en su versión completa (en inglés; requiere suscripción):

<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/297/8/842>

Este mes, Digitalis dedica un número monográfico a comentar un artículo que apareció el 28 de febrero en la prestigiosa revista científica JAMA (Journal of American Medical Association, Revista de la Asociación Médica Americana), titulado "Mortalidad en ensayos aleatorizados con suplementos antioxidantes para prevención primaria y secundaria: revisión sistemática y metaanálisis". Dicho artículo evalúa el efecto de los suplementos antioxidantes sobre la mortalidad global. Dado que los resultados de este artículo han generado una gran expectación, así como múltiples controversias y críticas a favor y en contra en diversos medios de comunicación, desde el comité de redacción de Digitalis hemos decidido ofrecer a nuestros lectores una postura lo más objetiva posible al respecto.

Así, el lector encontrará este mes tres artículos dedicados a este estudio. El primero de ellos tiene como finalidad resumir de forma objetiva e imparcial la metodología y las conclusiones de dicho estudio, utilizando

un vocabulario accesible que pueda ser comprendido por aquellos lectores que no estén acostumbrados a la terminología científica. Con este primer artículo pretendemos ofrecer los datos "tal y como fueron publicados", con la finalidad de que el lector pueda generar conclusiones propias. Los otros dos artículos tienen como finalidad ofrecer a nuestros lectores un resumen detallado de las diferentes posturas a favor o en contra de los resultados y conclusiones de dicho artículo. Para ello, el comité de redacción de Digitalis ha realizado una extensa revisión bibliográfica que incluye la literatura científica, prensa nacional e internacional, asociaciones médicas, grupos y fundaciones dedicados a las Terapias Naturales, páginas web dedicadas a la divulgación de la salud, foros de internet de índole científica o no científica, etc. Con todo ello, esperamos proporcionar a nuestros lectores la información más actualizada y precisa posible con la finalidad de que sean ellos quienes saquen sus propias conclusiones al respecto.

RESUMEN BREVE

Los suplementos con propiedades antioxidantes se utilizan de forma preventiva en muchas enfermedades. El objetivo de este estudio es establecer el efecto de los antioxidantes sobre la mortalidad en ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria. Para ello, se realizó una búsqueda en bases electrónicas y bibliográficas recopilando todos los estudios publicados hasta octubre de 2005. En el análisis se incluyeron todos los ensayos clínicos realizados en adultos en los que se comparaban alguno o varios de los siguientes: betacarotenos, vitamina A, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E y selenio, frente a placebo o a no intervención. Aquellos estudios que no fueron aleatorizados, aquellos en los que no se utilizó un procedimiento

ciego en la administración del tratamiento o aquellos que no tuvieron una fase de seguimiento adecuada se consideraron estudios de baja calidad metodológica. El efecto de los suplementos antioxidantes sobre la mortalidad por cualquier causa se analizó mediante un metaanálisis de efectos aleatorizados, y los resultados se presentaron mediante la estimación del riesgo relativo (RR).

En el estudio se incluyeron un total de 68 ensayos clínicos, pertenecientes a 385 publicaciones con un total de 232.606 pacientes tratados. Se analizaron suplementos antioxidantes a cualquier dosis, duración o vía de administración, y se analizaron de forma separada los ensayos descritos como de "alta calidad metodológica",

lo que significa que cumplían criterios respecto a que hubieran estado sometidos a controles científicos rigurosos para minimizar la presencia de sesgos o errores.

El estudio encontró un aumento de 7% en el riesgo de muerte relacionado con los complementos de betacaroteno, un aumento de 16% relacionado con el uso de la vitamina A y un aumento del 4% asociado a la vitamina E.

Los autores concluyen que los análisis llevados a cabo en su estudio sugieren que el betacaroteno, la vitamina A y la vitamina E, pueden aumentar la mortalidad. Los resultados no son concluyentes en relación con la vitamina C y el selenio, de forma que se requieren nuevos estudios.

RESUMEN DETALLADO

1. Contexto

El estudio fue llevado a cabo por cinco autores, la mayoría de los cuales pertenecen al grupo de estudio para la patología hepato-biliar de la Fundación Cochrane, situado en la Universidad de Copenhague, Dinamarca. El autor principal (Bjelakovic) pertenece al Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Nis, en Serbia; otro de los autores (Simionetti) pertenece a la Universidad de Palermo en Italia.

Nota: para obtener más información sobre la Fundación Cochrane, su filosofía y modo de funcionamiento recomendamos un artículo aparecido en *Discovery Salud*, al que se puede acceder desde:

www.dsalud.com/numero72_3.htm

Como todos los artículos científicos, el presente artículo comienza con una breve introducción para situar el tema en su contexto actual. El estrés oxidativo juega un papel importante en muchas enfermedades que afectan al ser humano (Ref. 1). El uso de antioxidantes se fundamenta en que éstos podrían disminuir el daño producido por el estrés oxidativo (causado, por ejemplo, por los

famosos radicales libres), y por ese motivo el uso de suplementos antioxidantes se ha ido extendiendo en los últimos años. En este artículo, los autores parten de la base de que se desconoce si los suplementos antioxidantes son beneficiosos o dañinos para la salud. Para ello, se basan en un conjunto de estudios previos cuyos resultados ponen en entredicho la hipótesis inicial de que los antioxidantes son beneficiosos para la salud (véanse Ref. 2,3 y 4). Los autores también comentan una serie de estudios previos llevados a cabo por ellos mismos (Ref. 5 y 6), en los que se evaluó el efecto de los suplementos antioxidantes sobre los diferentes tipos de cáncer que afectan al sistema digestivo, en los que se encontró que todos ellos, a excepción del selenio, carecían de efectos beneficiosos y producían un aumento global de la mortalidad.

En este estudio, los autores se propusieron analizar los efectos de los suplementos antioxidantes (concretamente, betacaroteno, vitaminas A y E, vitamina C y selenio) sobre la mortalidad por cualquier causa en adultos. Para llevar a cabo este ambicioso objetivo, los autores escogieron un tipo de estudio que se denomina "revisión sistemática con metaanálisis". Antes de pasar a describir la metodología

del estudio, es importante familiarizarnos con la filosofía de este tipo de estudios.

Una revisión sistemática es una investigación de las investigaciones, o un estudio de los estudios, que incluye un análisis, una crítica y una síntesis, de las múltiples fuentes de información, proporcionando un método sistemático, repetible y objetivo para sintetizar las investigaciones existentes en un momento dado sobre un determinado tema. Así, la revisión sistemática es una aproximación ordenada a la literatura científica que intenta ser lo más objetiva posible utilizando las tres herramientas siguientes:

1. Localización sistemática de todos los estudios realizados sobre el tema de interés. Esto implica localizar y revisar no solamente aquellos estudios que han aparecido publicados en la literatura científica, sino también aquellos estudios que se han llevado a cabo pero que después nunca han sido publicados. La mayoría de los estudios que finalmente no se publican suelen tener resultados negativos (por ejemplo, se trata de estudios en los que se comparó un fármaco o remedio determinado contra placebo y, el estudio salió negativo

y no pudo demostrar la superioridad del fármaco frente a placebo, los autores no consideraron interesante publicarlo en ninguna revista, o bien ninguna revista lo aceptó para publicación por considerarlo poco interesante, esto se conoce como "sesgo de publicación").

2. Aplicación de métodos sistemáticos y protocolizados para combinar y resumir los resultados de los estudios, de forma que se puedan establecer conclusiones sobre aquello que se quiera estudiar. Por lo tanto, una revisión sistemática sería una herramienta que permite realizar una revisión estructurada de los datos existentes en la literatura sobre un tema, combinando los resultados de todos los estudios sobre ese tema para obtener conclusiones sobre la eficacia o planificar nuevos estudios que arrojen luz sobre nuevos aspectos controvertidos. En el fondo, su finalidad última es resumir la ingente cantidad de información publicada sobre el tema en cuestión.

Cuando una revisión sistemática se acompaña de un metaanálisis, esto implica que combina los resultados numéricos de los estudios que analiza mediante técnicas estadísticas, de forma que compila los resultados de todos los estudios en un único gran estudio, de manera que las conclusiones obtenidas mediante este metaanálisis equivalen a la suma de las pequeñas conclusiones obtenidas por todos los trabajos que en él se analizan.

2. Metodología

Para revisar todos los trabajos publicados sobre el efecto de los suplementos de antioxidantes sobre la mortalidad, los autores utilizaron el protocolo de revisiones sistemáticas establecido por la Fundación Cochrane (Ref. 7), que es una de las más ampliamente aceptadas en la literatura científica por su objetividad y rigor metodológico.

Fijémonos ahora brevemente en una parte del título: "**prevención primaria y secundaria**". En Ciencias

de la Salud el concepto de prevención se desglosa en tres tipos de prevención:

1. Prevención primaria: corresponde al verdadero concepto de prevención que entendemos en el lenguaje cotidiano, es decir, aquella que se realiza antes de que aparezca la enfermedad. Así, la prevención primaria se realiza cuando la persona está sana y consiste en promover la salud y evitar las enfermedades, y se realiza mediante modificaciones en el estilo de vida (alimentación, ejercicio, evitar hábitos nocivos...).

2. Prevención secundaria: es aquella que se realiza en personas que poseen un riesgo especial para contraer una determinada enfermedad. Por ejemplo, la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio implicaría una serie de medidas destinadas a prevenir un posible infarto en personas que nunca han tenido un infarto previo pero que padecen algún tipo de cardiopatía isquémica (angina de pecho) que les hace especialmente vulnerables a poder sufrir un infarto en el futuro.

3. Prevención terciaria: es aquella que se realiza una vez la enfermedad ya ha tenido lugar, para prevenir recaídas, evitar secuelas y aumentar al máximo la calidad de vida.

Por lo tanto, en el presente estudio los autores incluyeron aquellos estudios realizados sobre población sana (prevención primaria), así como también aquellos en los que se incluían participantes con alguna enfermedad específica (prevención secundaria), pero excluyeron aquellos estudios en los que las vitaminas se utilizaban como tratamiento de una enfermedad ya instaurada (prevención terciaria), como por ejemplo enfermedades infecciosas o malignas. Este es un aspecto importante en el estudio (por eso se hace especial énfasis en el propio título del artículo), e implica que los resultados obtenidos en este estudio se pueden aplicar únicamente a aspectos de prevención en personas sanas o con algún factor de riesgo para desarrollar una enfermedad, pero no a personas ya enfermas de cualquier dolencia en

las cuales el objetivo es el tratamiento de la dolencia en cuestión.

Para la revisión se incluyeron los siguientes suplementos antioxidantes (a cualquier dosis, duración y vía de administración, tanto si se administraban de forma individual como en combinación con otros antioxidantes o vitaminas u oligoelementos):

- **Betacarotenos**
- **Vitamina A**
- **Vitamina C (ácido ascórbico)**
- **Vitamina E**
- **Selenio**

Otro aspecto importante a señalar desde el punto de vista metodológico es que solamente se incluyeron aquellos estudios aleatorizados, es decir, aquellos en los cuales la asignación de las diferentes intervenciones se realizó por métodos de **aleatorización** (es decir, al azar).

Pongamos como **ejemplo** un estudio que quiera valorar la eficacia de la vitamina A para la prevención de una determinada enfermedad. Si en dicho estudio no existía un grupo de comparación que hubiera recibido placebo (o simplemente un grupo de comparación que no hubiera recibido ningún tratamiento), dicho estudio no habría sido incluido en esta revisión. Imaginemos el caso de un estudio similar en el que se compara la vitamina A frente a un grupo control al que se administra placebo: este estudio sería incluido en esta revisión solamente en el caso de que la asignación de una persona determinada para recibir vitamina A o placebo se realizara al azar. Esto quiere decir que si, por ejemplo, 1000 personas estaban dispuestas a participar en el estudio, aproximadamente 500 recibieron vitamina A y 500 recibieron placebo, pero el investigador no tomó personalmente la decisión de a quién dar vitamina A y a quién dar placebo, sino que siguió una secuencia preestablecida al azar en la que él no podía tomar ninguna decisión.

Es interesante detenerse aquí de forma breve: ¿por qué motivo los investigadores están tan interesados en que la asignación de los diferentes tipos de tratamiento o placebo se realice de forma aleatoria? El motivo fundamental es evitar un sesgo denominado "sesgo de selección" que consiste en lo siguiente: imaginemos que somos

oftalmólogos participando en un estudio que se está evaluando la eficacia de la vitamina A para prevenir la ceguera en personas diabéticas. Para poder comparar la vitamina A frente al placebo (o simplemente frente a la ausencia de intervención), tenemos que seleccionar 50 de nuestros pacientes a los que les administraremos la vitamina A, y 50 de nuestros pacientes a los que les administraremos el placebo. Como seres humanos, lo normal es que tengamos una idea propia o unas expectativas personales sobre cuáles serán los resultados de nuestro estudio. En este caso, quizás como oftalmólogos pensemos que la vitamina A tiene un efecto protector sobre la visión (es posible que hayamos leído estudios que así lo afirman), y por lo tanto tenderemos a seleccionar a aquellas personas que tengan una diabetes más avanzada o principio de complicaciones oculares para administrarles a ellas la vitamina A, mientras que seleccionaremos a aquellas personas más sanas para darles el placebo, ya que pensamos que es mejor que reciba la vitamina A el que está más enfermo, porque partimos de la hipótesis de que la vitamina A ayudará a nuestros pacientes. Supongamos que efectivamente la vitamina A tiene un efecto protector sobre la visión, aunque se trate de un efecto moderado y no de un efecto "milagroso". Pues bien, cuando analicemos los resultados es posible que nos llevemos una sorpresa al comprobar que aquellos pacientes que recibieron la vitamina A han tenido mayor porcentaje de complicaciones oculares que aquellos que recibieron el placebo. Podríamos incluso pensar que la vitamina A es dañina para el ojo, cuando en el fondo lo que ha ocurrido es que hemos cometido un "sesgo de selección", seleccionando a aquellas personas que estaban más enfermas para recibir el tratamiento mientras que las que estaban más sanas han recibido el placebo. Aunque el tratamiento haya ayudado un poco a las personas más enfermas, globalmente eran personas que **a priori** tenían más riesgo de sufrir complicaciones, y, en definitiva los grupos no eran homogéneos y el análisis habría concluido de forma injusta que la vitamina A era dañina o no beneficiosa.

Por ese motivo, el uso de una metodología seria para cualquier ensayo clínico

implica la **aleatorización** de los diferentes tratamientos a recibir entre los diferentes grupos de personas.

El **objetivo principal del estudio** era evaluar la influencia de los suplementos antioxidantes sobre la mortalidad por cualquier causa a lo largo del seguimiento. Para llevar a cabo este objetivo, los autores realizaron una búsqueda exhaustiva en múltiples bases de datos, así como en registros de ensayos clínicos (publicados y no publicados). Asimismo, los autores revisaron las referencias de cada uno de los estudios en búsqueda de nuevos estudios sobre el tema que no se encontraran en las bases de datos y registros que utilizaron. La búsqueda inicial dio como resultado 1201 publicaciones, correspondientes a 815 estudios. Los autores contactaron con los autores de aquellos estudios en los que faltaba información necesaria con la finalidad de que éstos se la proporcionaran.

Así pues, los autores leyeron de forma pormenorizada estas 1201 referencias (correspondientes a 815 estudios dife-



rentes; esto es así porque en ocasiones los resultados de un ensayo clínico generan más de una publicación). El proceso inicial de revisión tenía como finalidad seleccionar aquellos estudios que cumplían los criterios necesarios para ser incluidos en el presente análisis (metaanálisis). Así, 747 estudios de los 815 estudios iniciales fueron excluidos por los siguientes motivos:

- 405 estudios fueron excluidos porque no hubo ninguna muerte en ninguno de los grupos de estudio
- 245 estudios fueron excluidos porque no incluían alguno de los criterios de inclusión
- 69 estudios fueron excluidos porque no se trataba de estudios randomizados (aleatorizados)
- 24 estudios fueron excluidos porque a pesar de contactar con sus respectivos autores no disponían de los datos estadísticos necesarios para llevar a cabo el metaanálisis
- 4 estudios fueron excluidos porque todavía no habían finalizado en el momento de la realización del metaanálisis

Por lo tanto, **el análisis final incluyó 68 ensayos clínicos** (un total de 365 publicaciones). Siguiendo la metodología tradicional de las revisiones sistemáticas, todos los artículos encontrados a partir de la búsqueda inicial fueron evaluados de forma independiente por dos de los autores del presente estudio, de forma que la decisión de incluir o no un estudio en el análisis final en función de que cumpliera todos los requisitos necesarios para ello fue una decisión tomada en función de los resultados de la revisión independiente de dos personas. En los casos en los que había desacuerdo, una tercera persona (también uno de los autores del estudio) intervenía para generar consenso. Los autores recopilaron los siguientes datos para cada uno de los estudios:

- **Autor principal**
- **País de origen**
- **Nivel de ingresos del país de origen (bajo, medio, alto)**
- **Número de participantes del es-**

tudio

- **Características de los participantes (rango de edad, porcentaje hombre/mujer)**
- **Tasa de participación del estudio**
- **Tasa de abandono del estudio**
- **Diseño del estudio (paralelo, factorial o cruzado)**
- **Tipo de antioxidante utilizado**
- **Dosis**
- **Duración del tratamiento con el suplemento**
- **Duración del seguimiento**
- **Intervenciones concomitantes**

Aunque los autores incluyeron en el metaanálisis todos aquellos estudios que cumplían los criterios de inclusión, los diferenciaron en dos grupos, en función de la calidad metodológica de los mismos:

1. Estudios de alta calidad metodológica (es decir, con bajo riesgo de sesgo): aquellos en los que la secuencia de aleatorización y asignación se realizó de forma adecuada, así como la ocultación de dicha asignación y el ciego (es decir, ni los médicos ni los participantes sabían quién estaba tomando los suplementos o quién estaba tomando placebo), y realización de un seguimiento adecuado.
2. Estudios de baja calidad metodológica (es decir, estudios de alto riesgo de sesgo): aquellos en los que uno o más de los componentes de calidad mencionados anteriormente era inadecuado.

El metaanálisis, por tanto, se realizó teniendo en cuenta los datos extraídos de la selección final que comprendía 68 ensayos clínicos, en los que participaron 232.606 participantes. La edad media de los participantes fue de 62 años (aunque participaron personas desde 18 hasta 103 años), y aproximadamente el 45% de los participantes eran mujeres. La mayoría de los participantes (164.439) eran personas sanas que participaban en ensayos de prevención primaria, mientras que el resto (68.167 participantes) correspondió a ensayos clínicos de prevención secundaria de enfermedades gastroin-

testinales, cardiovasculares, neurológicas, oculares, dermatológicas, reumatoides, renales, endocrinológicas o no especificadas.

En el caso de los estudios de **prevención primaria** (pacientes sanos) los autores buscaron el porcentaje de personas que desarrollaban cáncer o fallecían (por cualquier causa) y comparaban dicho porcentaje en un grupo y en otro (es decir, grupo que recibía suplementos con antioxidantes frente a grupo que recibía placebo o que no recibía ninguna intervención). En los estudios de **prevención secundaria** (personas enfermas), los investigadores registraron el porcentaje de personas que fallecieron o cuya enfermedad progresó en cada grupo. Los resultados pormenorizados de estos análisis (estudio por estudio) se encuentran detallados en sendas tablas que no incluiremos aquí por razones de espacio (recomendamos al lector interesado que acuda a la fuente original para consultar estos datos).

En todos los estudios analizados, la única vía de administración de los suplementos antioxidantes fue la vía oral. Las dosis con las que se administraron los diversos tratamientos fueron:

- **Betacarotenos: 1.2 a 50.0 mg (17.8 mg de media)**
- **Vitamina A: 1133 a 200000 IU (20.219 UI [Unidades Internacionales] de media)**
- **Vitamina C: 60 a 2000 mg (media 488 mg)**
- **Vitamina E: 10 a 5000 IU (media 579 IU)**
- **Selenio: 20 a 200 µg (media 99 µg)**

La pauta de administración fue diaria o a días alternos durante un periodo de tiempo comprendido entre los 28 días y los 12 años (2.7 años de media). El tiempo medio de seguimiento para todos los ensayos fue de 3,3 años (oscilando entre 28 días y 14 años). De forma individual o en combinación, los betacarotenos fueron evaluados en 25 ensayos, la vitamina A en 16, la vitamina C en 34, la vitamina E en 55 y el selenio en 21. De los 68 ensayos seleccionados, 63 utilizaron placebo y 5 no utilizaron ninguna intervención en el grupo control.

En 54 ensayos (79.4% de los ensayos evaluados), los suplementos antioxidantes fueron proporcionados de forma gratuita a los investigadores por parte de compañías farmacéuticas. En el resto de los estudios no se detalló la principal fuente de financiación. Los estudios fueron llevados a cabo en Europa, América del Norte y del Sur, Asia y Australia. 62 de los estudios fueron realizados en países con un nivel de ingresos elevados, y los 6 estudios restantes fueron realizados en países con un nivel de ingresos medio-bajo.

47 de los 68 estudios (69%) fueron considerados "estudios de alta calidad metodológica", mientras que el resto poseían al menos un componente inadecuado y por tanto fueron clasificados como estudios de "baja calidad metodológica" (a pesar de que todos ellos eran estudios aleatorizados).



3. Resultados

A la hora de describir los resultados de un **metaanálisis** es inevitable mencionar algunos conceptos de estadística, ya que en el fondo el metaanálisis es una técnica estadística que genera unos resultados en forma de números que deben ser interpretados. En esta sección describiremos los resultados más importantes de este estudio, aportando las claves necesarias para saber interpretarlos.

Básicamente, lo que los autores hicieron fue introducir todos los resultados de los 68 ensayos seleccionados y realizar diversos análisis estadísticos para averiguar si alguno de los suplementos utilizados se asociaba con un mayor número de muertes en el grupo de personas que los había tomado en comparación con el grupo de personas que no los había tomado.

El primer análisis realizado incluyó el efecto global de todos los suplementos antioxidantes de forma conjunta. La

conclusión de dicho análisis global es que los suplementos antioxidantes, en conjunto, no incrementaban ni disminuían la mortalidad. Posteriormente, se realizaron análisis con cada suplemento de forma individual, y en ellos se vio un leve (pero estadísticamente significativo) incremento de la mortalidad en aquellos participantes que habían recibido betacaroteno y vitamina A. Por lo que respecta al selenio, éste disminuía de forma leve, pero estadísticamente significativa, la mortalidad. Ni la vitamina C ni la vitamina E produjeron efectos significativos sobre la mortalidad (es decir, no se asociaron de forma significativa con un aumento o disminución de la mortalidad).

Aparte de los resultados comentados, el estudio muestra muchos otros resultados en los que se examinan de forma individual diferentes combinaciones entre los diferentes antioxidantes, así como diferencias entre los estudios de alta o baja calidad metodológica.

4. Discusión

En este apartado se recogen las conclusiones que los autores sacan de los resultados de su trabajo. En primer lugar, los betacarotenos, la vitamina A y la vitamina E (administrados individualmente o en combinación con otros suplementos de antioxidantes) incrementan de forma significativa la mortalidad. No hay evidencia de que la vitamina C incremente la esperanza de vida, y tampoco existen datos suficientes como para refutar la hipótesis de que la vitamina C pueda tener un efecto negativo sobre la supervivencia. El selenio mostró una tendencia a reducir la mortalidad, aunque los autores afirman que es necesario realizar más estudios para acabar de perfilar este resultado. Los autores comentan asimismo que estos resultados entran en consonancia con resultados previos (por parte del mismo grupo) en relación a los suplementos antioxidantes y el incremento de la mortalidad (Ref. 5 y 6).

Los autores ponen de manifiesto que dado que la mayoría de estudios se realizaron en países con un alto nivel socioeconómico (cuyos habitantes no suelen sufrir déficits vitamínicos debidos a una mala alimentación), estos resultados no se pueden generalizar a otras poblaciones con necesidades específicas.

Todos los antioxidantes no enzimáticos de los que disponemos hasta el momento ejercen su función mediante **mecanismos de acción** diferentes en el organismo, y muchos de ellos tienen efectos que no son antioxidantes. Los autores ponen de manifiesto que desconocemos los mecanismos bioquímicos específicos que subyacen a estos posibles efectos perjudiciales. Otra cuestión importante es que la mayoría de ensayos disponibles fueron realizados con una combinación de antioxidantes, dado que existen pocos ensayos realizados con un suplemento tomado de forma individual. Existen estudios previos en la literatura que han sugerido que los suplementos con antioxidantes podrían dar lugar a relaciones de interdependencia y por lo tanto podrían generar ciertos efectos solamente cuando se administran en combinación (Ref. 8).

Otra cuestión que los autores ponen de manifiesto es que la mayoría de los ensayos utilizaban **dosis de suplementos más altas** de las que encontraríamos normalmente en una dieta equilibrada, y algunos de los estudios utilizaron dosis muy por encima de los niveles diarios recomendados o incluso por encima del nivel máximo diario recomendado. Así, cuando los autores analizaron específicamente el efecto de las dosis de antioxidantes administrados y la mortalidad, encontraron que la dosis jugaba un papel importante en el caso de los betacarotenos, la vitamina A y el selenio.

Otro aspecto a comentar es el hecho de que los autores se centraron exclusivamente en la mortalidad global (es decir, por cualquier causa). Por lo tanto, no somos capaces de determinar cuál fue la causa concreta del incremento de mortalidad que mostraron ciertos antioxidantes. Basándose en algunos estudios previos realizados por otros grupos (Ref. 9 y 10), los autores postulan que las causas principales para el incremento de la mortalidad global podrían haber sido un incremento de las tasas de cáncer y mortalidad por causas cardiovasculares. Sin embargo, es necesario realizar más estudios sobre las posibles causas concretas de mortalidad. Este tipo de análisis es difícil por la ausencia de datos específicos sobre la mortalidad de cada individuo en los informes o estudios sobre los que se basan los ensayos clínicos.

Los autores comentan uno por uno

los diferentes antioxidantes estudiados, y citan recientes estudios en los que se sugiere que los betacarotenos podrían actuar como co-carcinógenos (Ref. 11 y 12). En el caso de la **vitamina E**, aunque los análisis globales iniciales no muestran un incremento de la mortalidad (administrada individualmente o en combinación), un análisis posterior realizado únicamente con los estudios de alta calidad metodológica mostró un incremento significativo del riesgo de mortalidad. Los autores citan una serie de trabajos recientes en los que se habla de la ausencia de eficacia de la vitamina E para prevenir la mortalidad (Ref. 13, 14 y 15), o incluso incrementar la mortalidad (Ref. 16).



Por lo que respecta a la **vitamina C**, los autores concluyen que su estudio no poseía un poder estadístico suficiente como para arrojar datos concluyentes sobre su efecto en la mortalidad. No obstante, citan estudios previos que demuestran que la vitamina C puede actuar in vivo tanto como antioxidante como pro-oxidante (Ref. 17 y 18).

En cuanto al **selenio** (individual o en combinación), de nuevo los análisis iniciales globales mostraban una disminución significativa de la mortalidad, pero después de excluir los estudios de baja calidad metodológica, dicho efecto desapareció, motivo por el cual concluyen que, aunque el selenio podría reducir la mortalidad, dichos datos no son todavía concluyentes.

5. Comentarios finales

Tal como ponen de manifiesto los autores, los resultados de este estudio contradicen los resultados previos de múltiples estudios anteriores con un diseño observacional en los que se afirmaba que los antioxidantes mejoraban la salud (Ref. 19 a 22). Solo en los Estados Unidos, entre 80 y 160 millones de personas (del 10 al 20% de la población adulta) podrían consumir los citados suplementos antioxidantes.

Los autores ofrecen posibles explicaciones para explicar el efecto negativo de los antioxidantes sobre la mortalidad. Aunque ciertamente el estrés oxidativo juega supuestamente un papel en la génesis de muchas enfermedades crónicas, también podría ser la

consecuencia (y no la causa) de dichas condiciones patológicas (véase referencia 23 para más información al respecto). Por lo tanto, eliminar los radicales libres de nuestro organismo mediante suplementos de antioxidantes podría interferir con algunos mecanismos de defensa esenciales, como la apoptosis, la fagocitosis y la detoxificación (Ref. 24 a 26). Los autores también comentan que los suplementos de antioxidantes son sintéticos y no están sujetos a los mismos rigurosos estudios de toxicidad que otros compuestos farmacéuticos (Ref. 27). En cualquier caso, queda patente que todavía no conocemos los mecanismos y las acciones que ejercen los antioxidantes sobre el organismo sano y enfermo (Ref. 28).

Otro dato crucial a tener en

consideración es el hecho de que el presente estudio revisó de forma exclusiva la influencia de los **antioxidantes sintéticos**, de forma que estos hallazgos no deberían ser generalizados hacia los potenciales efectos beneficiosos de las frutas y los vegetales. Como conclusión final, los autores dicen literalmente:

"No hemos encontrado datos convincentes de que los suplementos con antioxidantes tengan efectos beneficiosos sobre la mortalidad. Más aún, los betacarotenos, la vitamina A y la vitamina E parecen incrementar el riesgo de muerte. Es necesario realizar más estudios randomizados para establecer los efectos de la vitamina C y el selenio". ◊

REFERENCIAS

- Sies H. Introductory remarks. In: Sies H, ed. Oxidative stress. Orlando, Fla: Academic Press; 1985:1-7.
- Herbert V. The value of antioxidant supplements vs their natural counterparts. J Am Diet Assoc. 1997;97:375-376.
- Stanner SA, Hughes J, Kelly CN, Buttriss J. A review of the epidemiological evidence for the "antioxidant hypothesis." Public Health Nutr. 2004;7:407-422.
- Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? Clin Nutr. 2005;24:172-183.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. Cochrane Database Syst Rev. doi: 10.1002/14651858.CD004183.pub2. 2004;(4):CD004183.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2004;364:1219-1228.
- Higgins JPT, ed, Green S, ed. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [actualizado en Mayo de 2005]. <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>.
- Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Alfarez MJ, Vazquez C. The potential role of antioxidant vitamins in preventing cardiovascular diseases and cancers. Nutrition. 1998;14:513-520.
- Caraballoso M, Sacristan M, Serra C, Bonfill X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. Cochrane Database Syst Rev. doi: 10.1002/14651858.CD002141. 2003;(2):CD002141.
- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2003;361:2017-2023.
- Paolini M, Abdel-Rahman SZ, Sapone A, et al. Beta-carotene: a cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen? Mutat Res. 2003;543:195-200.
- Lee BM, Park KK. Beneficial and adverse effects of chemopreventive agents. Mutat Res. 2003;523-524:265-278.
- Brown BG, Crowley J. Is there any hope for vitamin E? JAMA. 2005;293:1387-1390.
- Devaraj S, Jialal I. Failure of vitamin E in clinical trials: is gamma-tocopherol the answer? Nutr Rev. 2005;63:290-293.
- Guallar E, Hanley DF, Miller ER III. Annus horribilis for vitamin E. Ann Intern Med. 2005;143:143-145.
- Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med. 2005;142:37-46.
- Duarte TL, Lunec J. When is an antioxidant not an antioxidant? a review of novel actions and reactions of vitamin C. Free Radic Res. 2005;39:671-686.
- Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. Nature. 1998;392:559.
- Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. FASEB J. 1987;1:441-445.
- Diplock AT. Antioxidants and disease prevention. Mol Aspects Med. 1994;15:293-376.
- van Poppel G, van den Berg H. Vitamins and cancer. Cancer Lett. 1997;114:195-202.
- Diplock AT, Charleux JL, Crozier-Willi G, et al. Functional food science and defence against reactive oxidative species. Br J Nutr. 1998;80(suppl 1):S77-S112.
- Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? Lancet. 2000;344:721-724.
- Salganik RI. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. J Am Coll Nutr. 2001;20(suppl):464S-472S.
- Simon HU, Haj-Yehia A, Levi-Schaffer F. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction. Apoptosis. 2000;5:415-418.
- Kimura H, Sawada T, Oshima S, Kozawa K, Ishioka T, Kato M. Toxicity and roles of reactive oxygen species. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005;4:489-495.
- Bast A, Haenen GR. The toxicity of antioxidants and their metabolites. Environ Toxicol Pharmacol. 2002;11:251-258.
- Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MN. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: a pharmaceutical perspective. J Control Release. 2006;113:189-207.

Antioxidantes y mortalidad

Posturas a FAVOR del estudio



Los antioxidantes (vitaminas, minerales, enzimas, pigmentos vegetales y otras sustancias) anulan el efecto perjudicial de los radicales libres que se producen por las radiaciones ionizantes, la propia respiración, del humo del tabaco, y muchas de las reacciones metabólicas oxidativas del organismo. Los radicales libres dañan nuestros tejidos, favoreciendo el envejecimiento y algunas enfermedades, como el cáncer o las enfermedades cardiovasculares. Los principales antioxidantes son la vitamina E, la vitamina C, el betacaroteno (precursor de la vitamina A), los flavonoides y algunos minerales como el selenio o el zinc. Nuestro organismo es capaz de producir algunos de estos antioxidantes, y el ejercicio estimula dicha producción. No obstante, la mayoría de los antioxidantes de los que disponemos entran en nuestro organismo por medio de la dieta. Las frutas y verduras son los alimentos con mayor contenido en antioxidantes.

Teniendo en cuenta todos estos hechos que acabamos de comentar y que están más que contrastados en la literatura científica, parece lógico pensar que los antioxidantes son positivos para la salud. No obstante, la lógica en ocasiones sigue caminos más complejos de lo que parece a simple vista.

Es por todos conocido el famoso ejemplo del aceite de oliva, al cual se denostó inicialmente por tratarse de un alimento graso para años después elevarlo a los altares al descubrir que

el tipo de grasas que contenía eran altamente beneficiosas para la salud y nada tenían que ver con las perjudiciales grasas saturadas que contenían otros alimentos.

Así, la historia del aceite de oliva, así como la de tantos otros ejemplos (la terapia hormonal sustitutoria podría ser otro ejemplo, en este caso con un resultado final diferente) debería ponernos sobre aviso de que:

- la lógica es un elemento importante que suele acercarnos a la verdad, pero en biología "dos más dos no son cuatro", de forma que la cantidad de variables que influyen en los procesos biológicos y la complejidad de dichos procesos no permiten en ocasiones realizar deducciones "causa-efecto" que parecerían lógicas a simple vista;
- la ciencia utiliza métodos altamente objetivos pero no completamente infalibles, y por tanto el conocimiento científico tiene siempre un carácter provisional y requiere la contrastación, replicación y explicación razonada de los hallazgos científicos (este último punto es especialmente importante, ya que los propios autores de la revisión sobre el efecto de los antioxidantes reconocen que no se conocen las causas últimas a nivel neurobiológico del posible incremento de mortalidad detectado en su estudio).

Edgar R. Miller, Profesor asociado de Medicina en la Universidad Johns Hopkins analizó en 2004 ensayos clínicos realizados con la vitamina E, encontrando que las dosis altas de vitamina E eran más perjudiciales que beneficiosas. En palabras del propio Miller:

"Este es un gran estudio. Es la forma más elevada de evidencia científica. No creo que la crítica de Shao (página 13) sea legítima. Yo creo que ésta es la mejor técnica para analizar toda esta información"

Por su parte, **Bjelakovic y Gluud** (autores de la revisión) no están de acuerdo en absoluto con la afirmación de que "escogieron a voluntad" únicamente aquellos estudios que se ajustaban a una serie de conclusiones concebidas de forma previa a la realización del estudio. Señalan que toda la metodología empleada es "transparente" y disponible para que cualquiera pueda acceder a ella. En palabras del propio Gluud:

"Todo el mundo tiene derecho a criticar nuestra investigación. Sin embargo, mi pregunta es: ¿de qué evidencias dispones tú? Creo que las facciones que desean vender o utilizar estos suplementos antioxidantes a las dosis utilizadas en estos estudios únicamente están dispuestas a ver datos a favor de un efecto beneficioso"

Kathleen Zelman es directora de nutrición de la prestigiosa página web WebMD (www.webmd.com), y publica una revisión en su página en la que afirma lo siguiente:

"Este es un análisis muy exhaustivo que debería ser tomado seriamente en consideración. No se trata de otro estudio cualquiera. La conclusión final es que los suplementos antioxidantes no son la panacea para la prevención de enfermedades. Teníamos la esperanza de que así lo fuera, pero parece que no lo es. No parece que exista un solo alimento o nutriente que sea la respuesta. El verdadero secreto es el estilo de vida. Y los aspectos más importantes acerca del estilo de vida implican mantenerse en un peso correcto, físicamente activo y tener una alimentación sana"

"Si usted planea continuar tomando suplementos de antioxidantes, recomiendo no exceder las dosis diarias recomendadas. Para asegurar la ingesta diaria necesaria, mi sugerencia sería tomar un compuesto multivitamínico al día. Para aquellas personas que tomen múltiples suplementos y decidan seguir haciéndolo, recomiendo que respeten las dosis máximas"

La mayoría de resultados positivos obtenidos en estudios previos con antioxidantes provienen de estudios observacionales, es decir, aquellos en los que los investigadores observaron a un grupo de personas que toma los suplementos y lo comparan con otro grupo que no los toma. Estos estudios son diferentes de los ensayos clínicos aleatorizados, en el sentido de que los investigadores desconocen si ambos grupos tienen igual pronóstico a priori. Es posible que las personas que toman suplementos con antioxidantes sean personas que están más concienciadas por la salud, y por tanto fumen menos, harán más ejercicio y en general tengan hábitos de vida más saludables; por otra parte, también es posible lo contrario, es decir, que las personas que toman vitaminas lo hagan porque se sienten enfermas o para compensar ciertos hábitos de salud negativos. Esto se denomina "sesgo de selección", y es posible que explique el motivo por el cual muchos estudios observacionales (no solamente aquellos realizados con suplementos antioxidantes, sino también aquellos realizados con otros tratamientos o intervenciones" hayan dado resultados contradictorios. El hecho de que entren tantas variables en juego nos informa de la complejidad del problema, y la solución tradicional a este problema por parte de la metodología científica ha sido la aleatorización. Aunque es un método que deja mucho de ser perfecto, el

hecho de decidir al azar quién va a tomar el tratamiento y quién va a tomar el placebo evita en gran medida este sesgo de selección.

Tanto la **American Heart Association** como la **American Cancer Society** han señalado que la evidencia de los beneficios de los complementos de antioxidantes no es concluyente. Ambas recomiendan obtener los antioxidantes de una dieta rica en frutas y verduras. ◀

Antioxidantes y mortalidad

Posturas en CONTRA del estudio



"Otro ataque fallido contra los antioxidantes"

Sin duda, una de las críticas más extensas y pormenorizadas es la realizada por los doctores William Faloon, Tianan Jiang y Steven V. Joyal (Fundación para la Prolongación de la Vida: www.lef.org), bajo el título "Otro ataque fallido contra los antioxidantes", del que resumimos los aspectos más importantes a continuación:

En el frenético mundo de los medios de comunicación, hoy en día la ciencia se practica a base de "emboscadas". Cada día que se publica un estudio médico, éste tiene el potencial de convertirse en el titular de las noticias del día. Esto niega la oportunidad a aquellos que podrían estar en desacuerdo con el diseño o metodología del estudio de rebatir lo que podría ser "ciencia basura". En el caso del reciente estudio revisando el valor de ciertos nutrientes antioxidantes [estudio de Bjelakovic y colaboradores], los fallos son tan significativos como para hacer que sus hallazgos tengan escaso o nulo significado.

El estrés oxidativo es un factor bien conocido que está directamente implicado en un gran número de enfermedades del ser humano (Ref. 1-2), y existe una gran cantidad de información científica que soporta y valida el papel de los antioxidantes para disminuir el daño producido por dicho estrés oxidativo (Ref. 3-6).

Esta revisión estadística fue desarrollada por el mismo grupo de investigadores

que afirmó que los antioxidantes no tenían ningún beneficio significativo en un artículo publicado en el año 2004 (Ref. 7). El estudio es lo suficientemente osado como para no solamente oponerse a toda la evidencia científica previa a favor de los antioxidantes para prevenir las enfermedades, sino que afirma de forma descarada que las vitaminas antioxidantes incrementan la mortalidad por diferentes causas.

Uno de los problemas de la investigación sobre los suplementos dietéticos es que frecuentemente evalúan nutrientes que fueron popularizados inicialmente en los años 60 y 70, pero representan simplemente una pequeña fracción de lo que los individuos concienciados con su salud están consumiendo hoy en día basándose en las investigaciones más actuales.

La revisión publicada en el JAMA (Journal of American Medical Association, Revista de la Asociación Médica Americana) poniendo en tela de juicio el valor de los antioxidantes incluyó las vitaminas A, C, E y el selenio, evaluando estos nutrientes básicos en un rango de dosis muy amplio e inconsistente:

SUPLEMENTO	RANGO DE DOSIS
Vitamina A (sintética)	1.333 - 200.000 UI*
Alfa Tocoferol (sintético)	10 - 5.000 UI*
Vitamina C (sintética)	60 - 2.000 mg
Selenio (natural)	20 - 200 mcg

UI - Unidades Internacionales · mcg - microgramos

* Como ejemplo de las extrañas decisiones realizadas por los autores de la revisión en relación a qué estudios excluir o influir en sus análisis, seleccionaron un estudio dosis única de pacientes a los que se administró 200.000 UI de vitamina A, después de lo cual se realizó seguimiento de tres meses (Ref. 8).

Algunos nutrientes cítricos que consumen habitualmente individuos que se preocupan por su salud fueron omitidos de los análisis del estudio, junto con las formas óptimas de estos nutrientes, tales como el gamma tocoferol o el succinato natural de alfa tocoferol en el caso de la vitamina E y el CoQ10. Entre los nutrientes más importantes que fueron parcial o completamente ignorados se incluyen el aceite de pescado, el ácido lipoico, la carnitina, los extractos de frutas y vegetales, las vitaminas del grupo B y minerales como el Magnesio, Zinc y Calcio.

La Fundación para la Prolongación de la Vida advirtió a sus miembros hace ya tiempo acerca de las posibles implicaciones de consumir únicamente la forma alfa tocoferol de la vitamina E. Se desconoce si esto fue un factor en los estudios en los que la vitamina E demostró un beneficio positivo sobre la salud, pero lo que sí es cierto es que no se comentó el papel del alfa tocoferol como posible razón que explicara porqué el alfa tocoferol sintético no funcionó en la mayoría de estudios seleccionados a mano en esta revisión.

Para aquellos consumidores seriamente interesados en obtener el máximo beneficio de los suplementos, los nutrientes que fueron evaluados en este estudio negativo publicado en el JAMA constituyen un pequeño porcentaje de los muchos nutrientes complementarios que probablemente hayan estado tomando durante los últimos 10 ó 20 años.

La duración media de los estudios seleccionados para el análisis fue de 3,3 años, y la edad media de los sujetos del estudio fue de 62 años. La creencia de que la administración de estos suplementos antioxidantes básicos en un amplio rango de dosis sub-óptimas podrían de alguna forma revertir el daño producido por el estrés oxidativo durante toda una vida carece de credibilidad científica.

De un total de 815 estudios potenciales que evaluaban los efectos de los suplementos antioxidantes en la revisión estadística del JAMA, únicamente 68 fueron escogidos para su inclusión en esta revisión estadística, lo cual significa que el 91% de los estudios que podrían haber sido elegidos fueron excluidos de forma arbitraria del análisis estadístico final. Además, 405 de los estudios excluidos no mostraron ninguna muerte en ninguno de los grupos.

De los estudios que fueron incluidos en esta revisión estadística fallida, algunos fueron interpretados de forma completamente errónea:

- La revisión incluyó de forma incorrecta a 30 muertes de un estudio publicado en 2001. Mientras que una revisión de dicho estudio muestra que sólo hubo una muerte en el grupo tratado con placebo, una muerte en el grupo tratado con fármaco más antioxidante, y ninguna muerte en el grupo tratado sólo con antioxidantes (Ref. 9)
- La revisión no tuvo en cuenta factores de riesgo previos en 399 de los 800 pacientes con enfermedad de Parkinson a los que se les asignó una dosis de 2.000 UI de vitamina E en el estudio DATATOP. De hecho, después de ajustar por los factores de riesgo previos, no hubo ningún incremento de la mortalidad en el grupo al que se le asignó la vitamina E. De igual forma, los investigadores no observaron ninguna evidencia que apuntara a un incremento de la mortalidad por cada año de exposición adicional a altas dosis a lo largo de 13 años de seguimiento (Ref. 10).
Todavía más preocupante que los estudios que fueron interpretados de forma errónea por los autores de la revisión es el hecho de que muchos estudios a gran escala en los que la duración del estudio mostró un be-

neficio en relación a los antioxidantes fueron excluidos de este fallido y sesgado metaanálisis [consultar la página web www.lef.org/featured-articles/consumer_alert_020307.htm para obtener información detallada acerca de dichos estudios]. Algunos científicos de renombre están de acuerdo con la evaluación que la Fundación para la Prolongación de la Vida ha realizado sobre la revisión publicada en el JAMA. He aquí algunos ejemplos:

- **Meir Stampfer**, Profesor de Nutrición y Epidemiología en la Escuela de Salud Pública de Harvard: "este estudio no incrementa nuestra comprensión del asunto, y podría fácilmente conducir a malinterpretaciones de los datos" (Ref. 27).

- **Balz Frei**, director del Linus Pauling Institute y Profesor del departamento de Bioquímica Biofísica de la Universidad de Oregón: "este es un análisis fallido... la totalidad de la evidencia indica que los antioxidantes provenientes de la alimentación o los suplementos tienen muchos beneficios para la salud, incluyendo una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer, enfermedades oculares y patología neurodegenerativa... son una de las claves para estimular el sistema inmunitario e incrementar la resistencia a las infecciones" (Ref. 28).

El análisis estadístico es una herramienta utilizada para interpretar y evaluar información. La calidad del resultado estadístico depende en gran parte de los criterios utilizados para evaluar los datos. Desgraciadamente, pensamos que el gran impacto del análisis publicado en el JAMA influirá de forma trágica en las vidas de personas que de otra forma se hubieran beneficiado de los suplementos antioxidantes pero decidieron evitarlos debido al miedo generado por este sesgado y ampliamente fallido análisis.

Nota: consultar resto de referencias de este artículo para más información sobre el tema.



Andrew Shao, vicepresidente de asuntos científicos y regulatorios del Consejo de Nutrición Responsable, una asociación comercial que representa al sector de los complementos dietéticos, también ha realizado diversas críticas al estudio:

"Incluyeron todos los ensayos que pudieron encontrar"

"Algunos [estudios] tuvieron una duración de un día, otros de varios años. La mayoría de los ensayos contó con pacientes muy enfermos, ensayos de tratamiento que eran muy, muy distintos de la forma en que la mayoría de consumidores usa los complementos de antioxidantes, que es para mantener la salud"

"En general, no encontraron un efecto de mortalidad"

"Pudieron obtener ese efecto estadísticamente significativo sólo cuando dividieron los ensayos usando sus propios criterios"

"Los consumidores pueden sentirse tranquilos al confiar en sus suplementos antioxidantes, como siempre han hecho. Pueden seguir tomándolos sabiendo que les proporcionarán los mismos beneficios, y este artículo no va a cambiar eso"

"Los investigadores revisaron únicamente aquellos estudios en los que hubo muertes. 405 estudios no fueron revisados por este motivo"

"Me pregunto si estos hallazgos son relevantes para la población sana que utiliza estos suplementos para mantener la salud y evitar las enfermedades crónicas. Los investigadores no hacen énfasis en ese dato: que los antioxidantes no se utilizan para tratar el cáncer o la patología cardíaca, sino para prevenir enfermedades"

"Yo personalmente tomo suplementos antioxidantes cada día, y conozco más acerca de los mismos que la mayoría de gente, incluyendo los autores de este estudio, que no son nutricionistas. Por eso, este estudio no va a cambiar nada para mí"

Jeffrey Blumberg, director del Laboratorio de investigación sobre antioxidantes de la Universidad de Tufts en Boston, ha realizado duras críticas al estudio de Bjelakovic:

"Una de las más importantes premisas de tales metaanálisis es que los estudios deben ser comparables"

"Sólo al usar sus propios criterios de lo que era bueno o malo pudieron mostrar un aumento en la mortalidad por todas las causas"

Nota: los criterios que utilizados en el estudio no eran "propios", sino que pertenecen a los protocolos para la realización de revisiones sistemáticas y metaanálisis que publica y actualiza de forma periódica la fundación Cochrane (Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5; <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>). Dichos protocolos son los mismos que se utilizan para evaluar las intervenciones y fármacos alopáticos, de forma que los suplementos con antioxidantes tuvieron el mismo trato que se da al resto de intervenciones terapéuticas en ciencias de la salud.

Así, Jeffrey Blumberg opina que tomar suplementos multivitamínicos sigue siendo "razonable".

"Los antioxidantes del estudio tienen modos de acción muy distintos... es como reunir dos medicamentos muy diferentes y sacar una conclusión"

"En ninguna parte del informe mencionan de qué morían las personas... no vemos personas muriendo por sobredosis de complementos de antioxidantes por todos lados... sencillamente no está sucediendo. Me tienen que explicar cómo te pueden matar unos nutrientes esenciales en un par de años"

"Los complementos de antioxidantes han demostrado en varios estudios que no tienen efectos adversos. No son tóxicos, aunque es cierto que la evidencia de que previenen la enfermedad cardíaca y el cáncer es ambigua"

(El centro de investigación dirigido por Blumberg no recibe fondos del sector de los complementos, anotó Blumberg. Alrededor del 85 por ciento de sus fondos provienen de agencias federales y el resto es donado por productores de productos como las naranjas de California.)

COMENTARIO FINAL

El propósito de Digitalis es el de informar, y no el de intentar convencer a sus lectores de una u otra opinión a favor o en contra de éste o ningún otro estudio. Las actitudes dogmáticas conducen a posturas radicales, mientras que la verdad suele estar más cerca del camino medio que de los extremos.

Después de leer este artículo, el lector se habrá podido hacer una idea del halo de controversia que rodea a este estudio. Tradicionalmente, el campo de la nutrición ha sido siempre un área muy conflictiva, de forma que era esperable que un estudio con unos resultados tan sorprendentes y alarmantes como éste provocara importantes reacciones en el sector.

Esperamos haber podido cumplir con nuestro propósito de la forma más objetiva posible, habiendo ofrecido al lector una visión más amplia acerca de la enorme complejidad de este controvertido pero sin duda apasionante tema.

Desde aquí, animamos a nuestros lectores a enviar sus opiniones o aportaciones a la dirección cartaslectores@digitalis.com. ☺

REFERENCIAS

1. Sies H. Introductory remarks. In: Sies H, ed. *Oxidative stress*. Orlando, FL.: Academic Press; 1985:1-7.
2. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals*. In: *Biology and Medicine*. 3rd ed. London, England: Oxford University Press; 1999.
3. Papas AM. Diet and antioxidant status. In: Papas AM, ed. *Antioxidant Status, Diet, Nutrition, and Health*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1998:89-94.
4. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr*. 1996;16:33-50.
5. Halliwell B. Antioxidant defense mechanisms: from beginning to the end (of the beginning). *Free Radic Res*. 1999;31:261-272.
6. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2004;44:275-295.
7. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Glud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004;364:1219-1228.
8. Murphy S, West KP Jr, Greenough WB III, Cherot Katz J, Clement L. Impact of vitamin A supplementation on the incidence of infection in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *Age Ageing*. 1992;21:435-439.
9. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583-1592.
10. Marras C, McDermott MP, Rochon PA, Tanner CM, Naglie G, Rudolph A, et al. Survival in Parkinson disease: thirteen-year follow-up of the DATATOP cohort. *Neurology*. 2005;64:87-93.
11. Wright ME, Lawson KA, Weinstein SJ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Higher baseline serum concentrations of vitamin E are associated with lower total and cause-specific mortality in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Clin Nutr*. 2006 Nov;84(5):1200-7.
12. Ito Y, Suzuki K, Ishii J, Hishida H, et al. A population-based follow-up study on mortality from cancer or cardiovascular disease and serum carotenoids, retinol and tocopherols in Japanese inhabitants. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006 Oct-Dec;7(4):533-46.
13. Walston J, Xue Q, Semba RD, Ferrucci L, Cappola AR, Ricks M, Guralnik J, Fried LP. Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women. *Am J Epidemiol*. 2006 Jan 1;163(1):18-26.
14. Jatoi A, Williams BA, Marks R, Nichols FC, Aubry MC, Wampfler J, Yang P. Exploring vitamin and mineral supplementation and purported clinical effects in patients with small cell lung cancer: results from the Mayo Clinic lung cancer cohort. *Nutr Cancer*. 2005;51(1):7-12.
15. Buijsse B, Feskens EJ, Schlettwein-Gsell D, Ferry M, Kok FJ, Kromhout D, de Groot LC. Plasma carotene and alpha-tocopherol in relation to 10-y all-cause and cause-specific mortality in European elderly: the Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action (SENECA). *Am J Clin Nutr*. 2005 Oct;82(4):879-86.
16. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, Albanes D, Andriole GL, Urban DA, Peters U; PLCO Trial. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Feb 15;98(4):245-54.
17. Shetty PS, Breeze E, Fletcher AE. Antioxidant vitamins and mortality in older persons: findings from the nutrition add-on study to the Medical Research Council Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. *Am J Clin Nutr*. 2003 Nov;78(5):999-1010.
18. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr*. 1996 Aug;64(2):190-6.
19. Daviglius ML, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Morris DK, Persky V, Chavez N, Goldberg J, Drum M, Shekelle RB, Stamler J. Dietary vitamin C, beta-carotene and 30-year risk of stroke: results from the Western Electric Study. *Neuroepidemiology*. 1997;16(2):69-77.
20. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey SM, Li B. The Linxian trials: mortality rates by vitamin-mineral intervention group. *Am J Clin Nutr*. 1995 Dec;62(6 Suppl):1424S-1426S.
21. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M, Li GY, 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 Sep 15;85(18):1483-92.
22. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Wei R, Kapiga S, Villamor E, Mwakagile D, Mugusi F, Hertzmark E, Essex M, Hunter DJ. A randomized trial of multivitamin supplements and HIV disease progression and mortality. *N Engl J Med*. 2004 Jul 1;351(1):23-32.
23. Rahmathullah L, Underwood BA, Thulasiraj RD, Milton RC, Ramaswamy K, Rahmathullah R, Babu G. Reduced mortality among children in southern India receiving a small weekly dose of vitamin A. *N Engl J Med*. 1990 Oct 4;323(14):929-35.
24. Jatoi A, Daly BD, Kramer G, et al. A cross-sectional study of vitamin intake in postoperative non-small cell lung cancer patients. *J Surg Oncol*. 1998 Aug;68(4):231-6.
25. Pastorino U, Infante M, Maioli M, Chiesa G, Buysse M, Firket P, Rosmentz N, Clerici M, Soresi E, Valente M, et al. Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol*. 1993 Jul;11(7):1216-22.
26. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, Radella F, Garcia I, Maier RV. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 2002 Dec;236(6):814-22.
27. <http://www.newsvine.com/news/2007/02/27/589608-antioxidants-dont-help-you-live-longer>
28. <http://oregonstate.edu/dept/ncs/newsarch/2007/Feb07/vitaminstudy.html>
29. <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2007/02/27/AR2007022700925.html>

Objetivos de cada sección

CARTAS DE LOS LECTORES

En este apartado se pretende dar cabida a las diferentes opiniones y puntos de vista que puedan aportar los lectores en relación a los temas de interés de la revista, con la finalidad de que la pluralidad de opiniones genere un debate enriquecedor para todos los lectores.

No se aceptarán para publicación aquellas cartas con finalidad publicitaria, o aquellas que ridiculicen o realicen una crítica deshonesta a una persona o a una opinión.

Cuando se considere oportuno, algunas de las cartas serán comentadas o respondidas por el comité editorial, y publicadas junto con la correspondiente respuesta.

Las cartas deberán enviarse por correo electrónico a la dirección cartaslectores@e-digitalis.com, y no deberán tener una extensión superior a 500 palabras. Deberán ir acompañadas de su correspondiente bibliografía, cuando proceda. Podrán ir firmadas con nombre y apellidos o con iniciales.

ARTÍCULOS SOBRE CAM

Existen actualmente más de 10 publicaciones científicas sobre CAM indexadas en la base de datos PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>). Todas ellas publican sus artículos tras un proceso de revisión por pares (peer review), y aplican unos criterios de selección basados en la rigurosidad metodológica de los trabajos enviados para su publicación. Lamentablemente, la mayoría de los artículos sobre CAM indexados en PubMed están en lengua inglesa o alemana.

En esta sección se comentan artículos relevantes de actualidad que han aparecido en dichas publicaciones, así como otros artículos relacionados con las CAM que se hayan publicado en revistas de interés médico general. También se publicarán artículos de investigación (o de revisión) originales (es decir, que no se hayan publicado hasta la fecha en ninguna revista, tanto de nuestro país como extranjera).

Los manuscritos serán revisados por el comité editorial de Digitalis y solo serán publicados en el caso de que cumplan con los requisitos de calidad y rigor metodológico establecidos por éste. En caso contrario, se proporcionará al autor principal del trabajo la información necesaria para realizar las correcciones pertinentes. En el caso de que el comité editorial no juzgue un trabajo como adecuado para su publicación, el trabajo podrá ser rechazado. La aceptación o no de un trabajo no depende de sus resultados o conclusiones, sino de la metodología y rigor con el que haya sido llevado a cabo.

El objetivo primordial de esta sección es, pues, aportar nuevos datos provenientes de investigación empírica, de una forma neutral y eliminando en la medida de lo posible los sesgos derivados de intereses personales, comerciales, o aspectos subjetivos o de opinión.

METODOLOGÍA

Esta sección tiene una finalidad fundamentalmente formativa. En ella se proporciona información actualizada sobre metodología de la investigación en Ciencias de la Salud.

Si bien la metodología científica utilizada para la investigación en las Ciencias de la Salud posee un carácter dinámico, en las últimas décadas existe un gran consenso en lo referente a los métodos más adecuados para estudiar las enfermedades, sus causas y sus tratamientos. Diversos comités científicos han aportado normas generales, ampliamente aceptadas y utilizadas en la comunidad científica, sobre cómo llevar a cabo los estudios de investigación.

El estudio de las CAM desde una óptica científica es desde hace algunos años objeto de debate y controversia, especialmente en lo referente a la metodología a emplear. Así, algunos autores recomiendan utilizar unos criterios metodológicos similares a los que se utilizan en el resto de Ciencias de la Salud, mientras que otros proponen una cierta modificación de algunos de estos criterios, en ocasiones bajo una óptica filosófica o epistemológica diferente. Estos aspectos y sus diferentes implicaciones serán asimismo objeto de reflexión en esta sección.

ARTÍCULOS DE INTERÉS GENERAL

Sección en la que se resumen y comentan trabajos de investigación científica general (no relacionados necesariamente con las CAM) publicados en revistas médicas internacionales de reconocido prestigio, sobre temas de interés general para la salud.

DIGITALIS

Publicación de ISMET sobre investigación en Terapias Naturales

www.e-digitalis.com



INSTITUTO SUPERIOR DE
MEDICINAS TRADICIONALES

C/Floridablanca, 18-20 - 08015 Barcelona
tel. 93 426 50 50 - info@ismet.es

www.ismet.es

Nº9/ Abril 2007

Dirección: Àlex Badrena · Editor: Jordi Vinadé

Redactores: Ana Belén Fraile, Josep Serrano, Beatriz Lavado, Sergi Soler

Consejo Científico: Carles Bautista, Sarai De la Fuente

Diseño y maquetación: Morivati · Publicidad: Núria Mas