

Uso de antioxidantes para prevenir enfermedad cardiovascular. Metaanálisis de ensayos clínicos

José Luis
García-Álvarez,¹
Marisol
Sánchez-Tovar,²
José Luis
García-Vigil³

RESUMEN

Objetivo: evaluar el uso de antioxidantes, antiagregantes plaquetarios, estatinas y moduladores de la inflamación en la reducción del riesgo cardiovascular.

Métodos: se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en los que se investigó el uso de antioxidantes, antiagregantes plaquetarios, estatinas y moduladores de la inflamación para la prevención primaria y secundaria de riesgo cardiovascular. Se analizaron con revisión sistemática, aplicando metaanálisis para la combinación de resultados.

Resultados: se incluyeron 20 estudios. En el subgrupo de vitamina E se presentaron 3623 eventos de IAM no fatal, RR = 1 (0.93-1.06) IC 95 %, *p* = 0.01. En estatinas se presentaron 2795 eventos de IAM no fatal, RR = 0.68 (0.63-0.73) IC 95 %, *p* = 0.02. En antiagregantes plaquetarios se presentaron 1199 eventos de IAM no fatal, RR = 0.91 (0.81-1.02) IC 95 %, *p* = 0.42. En ácidos grasos omega-3 se presentaron 434 eventos de IAM no fatal, RR = 0.93 (0.76-1.13) IC 95 %, *p* = 0.002.

Conclusiones: la vitamina E no reduce el riesgo cardiovascular, en comparación con la estatinas, antiagregantes plaquetarios y ácidos grasos omega-3.

SUMMARY

Objective: to evaluate if used of medication with antioxidants, antiplatelets, statins and modulators of inflammation reduces effectively the risk of presenting a cardiovascular disease (CVD).

Methods: a search on clinical trials (randomized, double blind and controlled clinical studies) in which the use of antioxidants, antiplatelets, statins and modulators of inflammation were investigated for the primary and secondary prevention of CVD. The selected studies were analyzed by a systematic revision, applying the meta-analysis.

Results: 20 studies were included. In the subgroup of vitamin E 3623 events of the non fatal acute myocardial infarction (AMI) appeared, RR = 1 (0.93-1.06) IC 95 %, *p* = 0.01. In the subgroup of statins 2795 events of non fatal acute myocardial infarction (AMI) appeared, RR = 0.68 (0.63-0.73) IC 95 %, *p* = 0.02. In the subgroup of antiplatelets 1199 events of non fatal AMI appeared, RR = 0.91 (0.81-1.02) IC 95 %, *p* = 0.42. In the subgroup of ω -3 fatty acids 434 events of the non fatal AMI appeared, RR = 0.93 (0.76-1.13) IC 95 %, *p* = 0.002.

Conclusions: vitamin E did not show any benefit, in comparison with the antiplatelets, statins, and ω -3 fatty acids.

¹Hospital General de Zona 24

²Unidad de Medicina Familiar 42

³Comité de Medicamentos y Grupo de Expertos en Pruebas de Intercambiabilidad, Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, Distrito Federal, México

Autores 1 y 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con:

José Luis García-Álvarez.
Tel: (55) 5263 9250, extensiones 1062 y 1088.
Fax: (55) 5263 9254.
Correo electrónico: jlgarcia@salud.gob.mx

Recibido: 13 de febrero 2008

Aceptado: 28 de agosto 2008

Introducción

En la actualidad se ha relacionado el estrés oxidativo con el envejecimiento y más de 100 padecimientos, ya que las especies reactivas y los radicales libres favorecen la presencia de enfermedades crónicas degenerativas y diversos tipos de cáncer.¹⁻³

El estrés oxidativo se define como el desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de radicales libres que provocan daño oxidativo

a las biomoléculas y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes.⁴

El oxígeno (O₂) contenido en el aire que normalmente respiramos es fundamental para la vida, sin embargo, muchas reacciones en las que participa el O₂ originan radicales libres, de ahí que el oxígeno sea una molécula potencialmente tóxica. Además del O₂, el nitrógeno también es capaz de formar radicales libres.⁴

Los radicales libres del oxígeno poseen diversas acciones sobre compuestos orgánicos como lí-

Palabras clave
antioxidantes
estrés oxidativo

Key words
antioxidants
oxidative stress

**José Luis
García-Álvarez et al.
Antioxidantes y
enfermedad
cardiovascular**

pidos, proteínas y ácidos nucleicos. El daño hacia los lípidos se verifica cuando se realiza la peroxidación y oxidación, promoviendo la génesis de aterosclerosis.⁴⁻⁶ En cuanto a las proteínas, se ha observado que la oxidación de éstas se produce en sitios específicos de los aminoácidos, originando una mayor susceptibilidad a la proteólisis.⁴⁻⁶

El ADN no puede excluirse del efecto de los radicales libres: la acción de estas moléculas daña a las bases nitrogenadas, ocasionando mayor susceptibilidad a la fragmentación enzimática.⁴⁻⁶

Varias enzimas están implicadas en la formación de radicales libres, en ellas NADP-oxidasa, xantinoxidasa, ciclooxigenasa, lipooxigenasa y mieloperoxidasa, existiendo en el organismo diferentes mecanismos de defensa para la eliminación o inhibición de estas especies reactivas de oxígeno, como la enzima superóxido dismutasa, la cual actúa en la explosión metabólica celular de la fagocitosis, la catalasa, enzima que actúa sobre el peróxido de hidrógeno y diversos componentes plasmáticos como glutatión oxidado

y reducido, bilirrubina, ácido úrico, albúmina, además de las vitaminas antioxidantes A, C y E, los minerales selenio, zinc, y las hormonas, melatonina, dehidroepian-drosterona y estrógenos.⁴⁻⁶

Aterosclerosis, indicador de progresión de enfermedad cardiovascular

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se han relacionado con desarrollo de la aterosclerosis, principalmente por el proceso de oxidación, provocando formación de placas ateromatosas y estados de hipercoagulabilidad, así como un estado proinflamatorio y, finalmente, disfunción endotelial por inhibición de la actividad del óxido nítrico.⁷

Antioxidantes

Los antioxidantes incluidos en la dieta desempeñan un papel importante en la homeostasis y balance del estrés oxidativo, encontrándose resultados

**Cuadro I
Vitamina E y riesgo cardiovascular**

Estudios	Características pacientes	Población	Tratamiento (número)	Control (número)	Dosis vitamina E	Seguim. (años)
ATBC ²⁹ Prev. 2 ^a	Edad 57 años, tabaquismo positivo	Finlandia	14 564	14564	50 mg	6.0
CHAOS ³⁰ Prev. 2 ^a	Edad 61 años, lesiones angiográficas en coronarias	Reino Unido	1 035	967	400-800 UI	1.4
GISSI ³¹ Prev. 2 ^a	IAM reciente < 3 meses, 85% hombres	Italia	5 660	5 664	300 mg	3.5
HOPE ³² Prev. 2 ^a	Edad 60 años, o factores de riesgo (DM)	Multicéntrico (Canadá, Europa, EU, Sudamérica)	4 761	4 780	400 UI	4.5
HPS ³³ Prev. 2 ^a	Edad entre 40 y 80 años, con ECV conocida o en riesgo	Reino Unido	10 269	10 267	600 mg	5.0
PPP ³⁴ Prev. 1 ^a	Edad 64 años, 57% mujeres con factores de riesgo CV	Italia	2 231	2 264	300 mg	4.0
SPACE ³⁵ Prev. 2 ^a	Pacientes con hemodiálisis crónica	Israel	97	99	800 UI	1.4
SUVIMAX ³⁶ Prev. 1 ^a	Adultos de la población general	Francia	6 364	6377	30 mg	7.5
WHS ³⁷ Prev. 1 ^a	Mujeres > 45 años sin antecedentes de ECV	Estados Unidos	19 937	19 939	600 UI	10.0

Seguim. = seguimiento, ECV = enfermedad cardiovascular, ATBC = α -tocopherol and β -carotene Supplementation on Coronary Heart Disease, CHAOS = Cambridge Heart Antioxidant Study, GISSI = GISSI Prevenzione Trial, HOPE = The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, HPS = Heart Protection Study, PPP = Primary Prevention Project, SPACE = Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular Disease in Endstage Renal Disease, SUVIMAX = Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxidants, WHS = Women's Health Study

benéficos con el uso terapéutico de diversas vitaminas y oligoelementos.⁷⁻¹³

Actualmente se ha propuesto el uso de diversos antioxidantes para la prevención de enfermedades crónicas degenerativas y en la prevención del envejecimiento prematuro. Así mismo, se ha dado una gran importancia al uso de estas sustancias en la prevención de la enfermedad cardiovascular, por

lo que se han realizado diversos estudios prospectivos en donde se ha evaluado el efecto protector de diversas vitaminas como la A, C y E, así como antiagregantes plaquetarios (aspirina y clopidogrel), otras sustancias como las estatinas y ácidos grasos tipo omega-3, los cuales poseen propiedades antiisquémicas y antiaterogénicas.¹⁴⁻²²

El objetivo es evaluar el riesgo cardiovascular con el uso de medicamentos con efecto antioxidante: antiagregantes plaquetarios, estatinas y moduladores de la inflamación, a través de un metaanálisis de ensayos clínicos controlados.

Cuadro II
Estatinas y riesgo cardiovascular

Estudios	Características pacientes	Población	Tratamiento (número)	Control (número)	Dosis estatinas	Seguim. (años)
CARE ³⁸ Prev. 2ª	Pacientes con historia de infarto agudo del miocardio (IAM), colesterol < 240 mg/dL y depuración de creatinina ≤ 75 mL/minuto	Canadá	844	867	40 mg pravastatina	4.9
HPS ³⁹ Prev. 2ª	Edad de 40 a 80 años con factores de riesgo CV	Reino Unido	10 269	10 267	40 mg simvastatina	7.0
LIPID ⁴⁰ Prev. 2ª	Pacientes con angina inestable o IAM evolución de 3 a 36 meses	Australia y Nueva Zelanda	4 512	4 502	40 mg pravastatina	5.0
PROSPER ⁴¹ Prev. 2ª	Adultos 70 a 82 años con factores de riesgo CV	Reino Unido y Holanda	2 891	2 913	40 mg pravastatina	3.2
4S ⁴² Prev. 2ª	Adultos 35 a 70 años con historia de angina o IAM	Escandinavia	2 221	2 223	10-40 mg simvastatina	5.4

Seguim. = seguimiento, CV = cardiovascular, CARE = Pravastatin for Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Persons With Mild Chronic Renal Insufficiency, HPS = Heart Protection Study, LIPID = The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease, PROSPER = Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease, 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study Group

Cuadro III
Antiagregantes plaquetarios y riesgo cardiovascular

Estudios	Características pacientes	Población	Tratamiento (número)	Control (número)	Dosis de AAS y clopidogrel	Seguim. (años)
CAPRIE ⁴³ Prev. 2ª	Antecedente de enfermedad CV	Canadá	9 553 (clopidogrel)	9 546 (ASA)	325 mg ASA 75 mg clopidogrel	1.9
CHARISMA ⁴⁴ Prev. 2ª	Pacientes > 45 años con múltiples factores de riesgo CV	Multicéntrico (32 países)	7 802 (clopidogrel + ASA)	7 801 (ASA + placebo)	75 mg clopidogrel 75-162 mg ASA	2.3
Low Dose ⁴⁵ ASA in Women's Prev. 1ª	Mujeres > 45 años de edad sin enfermedad cardiovascular	Estados Unidos	19 934	19 942	100 mg ASA	10.0
PPP ³⁴ Prev. 1ª	Edad media 64 años, 57% mujeres, con factores de riesgo CV	Italia	2 226	2 269	100 mg ASA	4.0

Seguim. = seguimiento, CV = cardiovascular, CAPRIE = Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events, CHARISMA = Clopidogrel and aspirin versus alone for the prevention of atherothrombotic events, PPP = Primary Prevention Project

Material y métodos

Estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos (estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados) en los que se investigó el uso de antioxidantes y vitaminas para la prevención primaria y secundaria de riesgo cardiovascular, publicados entre 1980 y 2006 en las bases de conocimientos Medline, Pubmed y base de datos de estudios clínicos aleatorizados de Cochrane, utilizando las siguientes palabras clave para su búsqueda: *oxidative stress, cardiovascular disease, randomized controlled trials, vitamin E, beta carotene, antioxidant vitamins, statins, cardiovascular disease and antiplatelets*.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos clínicos (estudios clínicos prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados) con pacientes adultos y adultos mayores, hombres y mujeres, en los que se estudió la prevención primaria y secundaria con la utilización de antioxidantes como vitamina A, C y E; así como estatinas, ácidos grasos omega-3 y antiagregantes plaquetarios tipo aspirina y clopidogrel. Se evaluó la reducción del riesgo cardiovascular con seguimiento de uno o más años.

Se excluyeron los estudios en embarazadas y niños, además de aquellos en los que el seguimiento fue menor a un año.

Valoración de la calidad de los estudios

Dos investigadores independientes evaluaron los estudios seleccionados, basándose en las guías de lectura crítica de literatura médica publicadas en JAMA.^{23,24}

Se realizó una medición de las variaciones internas en cada ensayo clínico, aplicando la *Guía de evaluación Cochrane* para valorar la calidad metodológica y el peso de la evidencia. Se utilizó una escala visual análoga con graduación de 1 a 10 (calidad mínima-máxima o excelente) para calificar el diseño, metodología, validez teórica y conceptual, consistencia interna entre teoría, planteamiento del problema, hipótesis, metodología, instrumentos de medición, resultados, procedimiento estadístico, inferencias y conclusiones.

Características de los estudios y resultados finales medidos

Tanto en los artículos en extenso como en los resúmenes se analizó diseño del estudio, tipo de tratamiento y de control, tamaño de la muestra, manejo estadístico.

Los resultados finales medidos fueron los siguientes:

- Morbilidad (evento cardiovascular no fatal; angina de pecho, infarto del miocardio).
- Mortalidad (muerte de origen cardiovascular).
- Complicaciones por iatropatogenia (intervenciones instrumentales, sobredosis de medicamentos).

Cuadro IV
Ácidos grasos omega-3 y riesgo cardiovascular

Estudios	Características pacientes	Población	Tratamiento (número)	Control (número)	Dosis de omega-3	Seguim. (años)
GISSI ³¹ Prev. 2 ^a	Infarto agudo del miocardio (IAM) reciente < 3 meses, 85% hombres	Italia	5 666	5 658	0.3 g EPA 0.6 g DHA	3.5
DART ⁴⁶ Prev. 2 ^a	Edad media de 56 años, con factores de riesgo CV	Reino Unido	1 015	1 018	1.5 g EPA/DHA EPA/DHA	2.0
Lyon Heart ⁴⁷ Study Prev. 2a	Pacientes con historia de IAM reciente, edad media de 53 años	Francia	302	303	2.0 g ácido alfa linoleico (consumo de pescado)	3.8
The Indian ⁴⁸ Surv AMI Prev. 2 ^a	Pacientes con historia de IAM, edad media de 48 años	La India	122	118	1.1 g EPA 0.7 g DHA	1.0

Seguim. = seguimiento, CV = cardiovascular, EPA = ácido eicosapentaenoico, DHA = ácido docosahexaenoico, GISSI = *prevenzione Trial (GISSI)*, DART = *Diet and Reinfarction Trial*

Procedimientos para combinar resultados

Los resultados de los estudios se evaluaron por pruebas estadísticas predeterminadas para el metaanálisis. Se realizó prueba de homogeneidad y pruebas de diferencias sistemáticas entre estudios. Por medio de tablas de 2×2 se obtuvo el riesgo relativo o la razón de momios, en cada uno de los estudios. Para los estudios con resultados homogéneos se realizó prueba estadística de Mantel y Haenzen modificada por Peto o método de regresión logística. En ensayos clínicos con resultados heterogéneos se aplicó prueba de

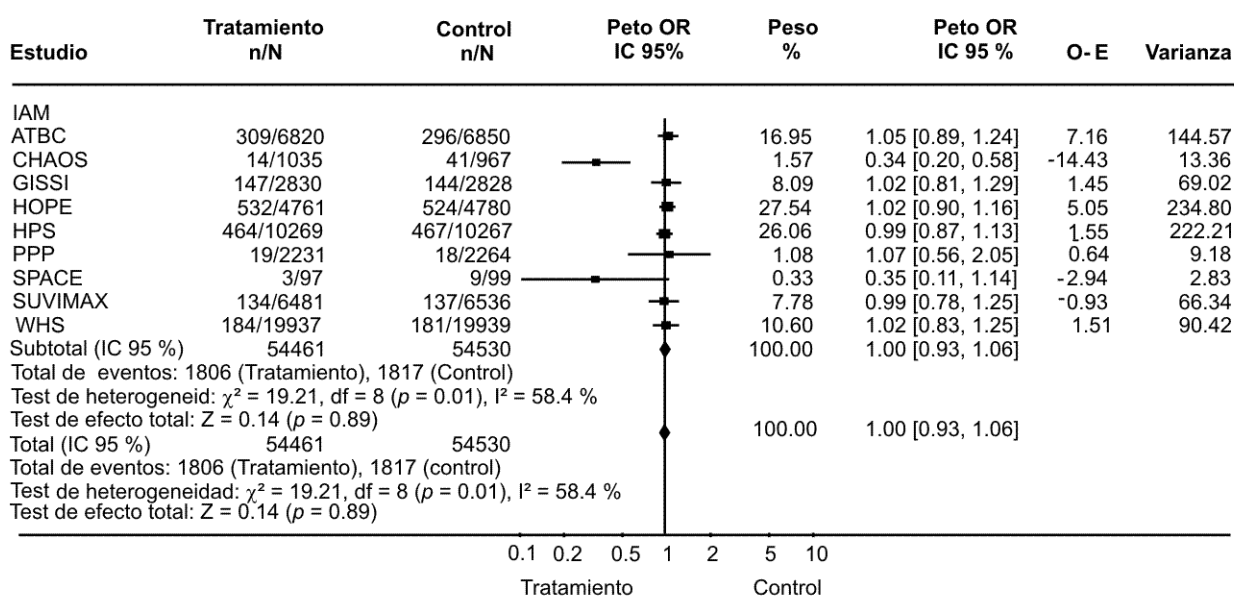
DerSimonian y Laird (método de componentes de varianza). El análisis estadístico general se realizó con el programa RevMan de la Colaboración Cochrane.

Análisis de sensibilidad

Los estudios fueron sometidos a análisis de sensibilidad en variables consideradas importantes antes del metaanálisis (como las integradas en los criterios de inclusión/exclusión) y variables encontradas en el metaanálisis (como las identificadas al buscar diferencias sistemáticas entre los estudios).²⁵⁻²⁸

**José Luis
García-Álvarez et al.
Antioxidantes y
enfermedad
cardiovascular**

a)



b)

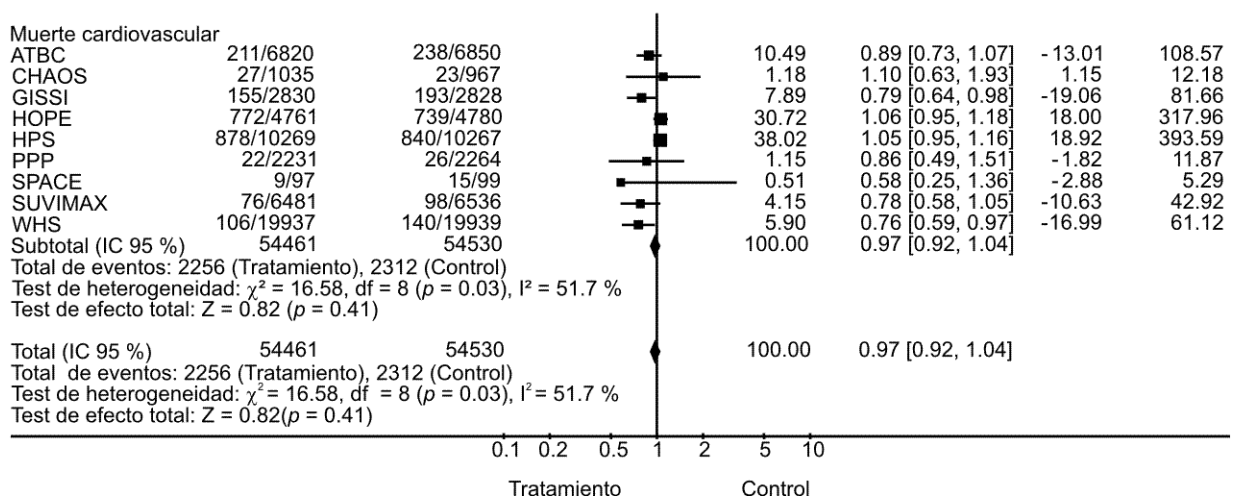


Figura 1. Uso de vitamina E en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Metaanálisis de ensayos clínicos. a) Infarto agudo del miocardio no fatal. b) Muerte cardiovascular

Resultados

Se hallaron 130 estudios de acuerdo con los criterios de búsqueda en medios electrónicos, de los cuales 20 cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionados para el análisis. Los estudios se subdividieron en aquellos en los cuales se utilizó vitamina E, estatinas, antiagregantes plaquetarios y ácidos grasos omega-3. Se consideró para el análisis primario la presencia de infarto del miocardio (IM) no fatal y muerte de origen cardiovascular.

En el subgrupo de vitamina E se incluyeron nueve estudios: tres de prevención primaria y seis de prevención secundaria²⁹⁻³⁷ (cuadro I); en el de estatinas, cinco estudios, todos de prevención secundaria³⁸⁻⁴² (cuadro II); en el de antiagregantes plaquetarios, cuatro: dos de prevención primaria y dos de prevención secundaria^{34,43-45} (cuadro III); en el subgrupo de ácidos grasos omega-3, cuatro, todos de prevención secundaria^{31,46-48} (cuadro IV).

En el subgrupo de vitamina E y riesgo de enfermedad cardiovascular se analizaron 108 991 pacientes: 54 461 con tratamiento y 54 530 controles. Se presentaron 3623 eventos de infarto agudo del miocardio no fatal, 1806 en el grupo de tratamiento y 1817 en el control (RR = 1, IC 95 % = 0.93-1.06, $p = 0.89$) (figura 1a). Se presentaron 4568 muertes de origen cardiovascular: 2256 en el grupo de tratamiento y 2312 en el control (RR = 0.97, IC 95 % = 0.92-1.04, $p = 0.41$) (figura 1b).

En el subgrupo de estatinas y riesgo de enfermedad cardiovascular se analizaron 41 509 pacientes: 20 737 con tratamiento y 20 772 controles. Se presentaron 2795 eventos de infarto agudo del miocardio no fatal, 1144 en el grupo de tratamiento y 1651 en el control (RR = 0.68, IC 95 % = 0.63-0.73, $p < 0.00001$) (figura 2a). Se presentaron 3584 muertes de origen cardiovascular, 1588 en el grupo de tratamiento y 1996 en el control (RR = 0.78, IC 95 % = 0.73-0.84, $p < 0.00001$) (figura 2b).

En el subgrupo de antiagregantes plaquetarios y riesgo de enfermedad cardiovascular se analizaron 79 073 pacientes, 39 515 recibieron tratamiento y 39 558 fueron controles. Se presentaron 1199 eventos de infarto agudo del miocardio no fatal, 571 en el grupo de tratamiento y 628 en el control (RR = 0.91, IC 95 % = 0.81-1.02, $p = 0.10$) (figura 3a). Hubo 1380 muertes de origen cardiovascular, 683 en el grupo de tratamiento y 697 en el control (RR = 0.98, IC 95 % = 0.88-1.09, $p = 0.71$) (figura 3b).

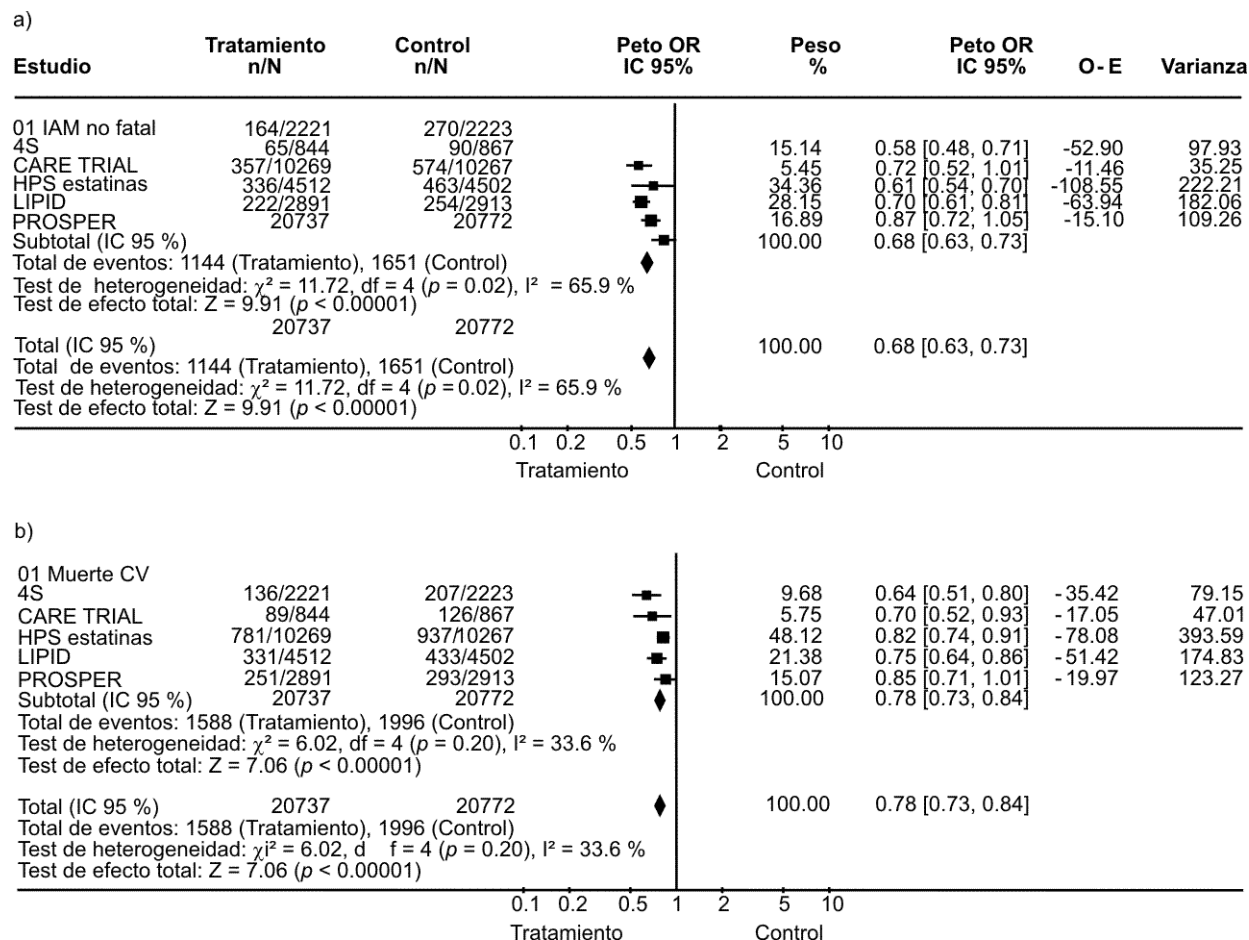


Figura 2. Uso de estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Metaanálisis de ensayos clínicos. a) Respecto a infarto agudo del miocardio no fatal. b) Respecto a muerte cardiovascular

En el subgrupo de ácidos grasos omega-3 y riesgo de enfermedad cardiovascular, se analizaron 8542 pacientes, 4275 recibieron tratamiento y 4267 fueron controles. Se presentaron 434 eventos de infarto agudo del miocardio no fatal, 210 en el grupo de tratamiento y 224 en el control (RR = 0.93, IC 95 % = 0.76-1.14, $p = 0.47$) (figura 4a). Se presentaron 580 muertes de origen cardiovascular, 231 en el grupo de tratamiento y 349 en el control (RR = 0.64, IC 95 % = 0.54-0.76, $p < 0.00001$) (figura 4b).

Discusión

Los ensayos clínicos estudiados fueron heterogéneos en cuanto a dosis y unidades de medida utilizadas de vitamina E, desde 30 mg hasta 800 UI; finalmente no se demuestra disminución significativa del riesgo cardiovascular (reducción aproximada de 3%).

En el análisis de las estatinas, a 40 mg de simvastatina o pravastatina, la reducción del riesgo

cardiovascular fue aproximadamente de 30 %, con reducción significativa de los eventos de IAM y muerte cardiovascular, demostrada en todos los estudios incluidos, siendo los posibles mecanismos la reducción de los niveles de colesterol total, el incremento de HD y la reducción de la oxidación de LDL, responsables del depósito de lípidos en el endotelio vascular. Con estas dosis no se observaron efectos adversos graves como miopatía o toxicidad hepática.

Los antiagregantes plaquetarios son otros medicamentos que han demostrado beneficio en la reducción del riesgo cardiovascular. En dicho metaanálisis se incluyeron cuatro estudios, en los cuales se comparaba el efecto de ácido acetilsalicílico y placebo, y dos donde se comparaba el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico. Los resultados en este estudio no fueron estadísticamente significativos en el análisis global. La reducción del riesgo cardiovascular fue de 10 % ($p = 0.10$) y de 2% en la muerte de origen cardiovascular ($p = 0.71$). Se observó mayor efectividad con el clopidogrel y menor proporción de efectos adversos en relación con la aspirina, situación observada en estudios de los años 80, como el *Physician's Health Study*, en el cual el uso de aspirina a dosis de 325 mg reducía el riesgo de aparición de un evento cardiovascular, pero con mayor riesgo de efectos adversos hemorrágicos.⁴⁹

En cuanto a los ácidos grasos omega-3 existió reducción significativa del riesgo cardiovascular: 36 % en la muerte de origen cardiovascular ($p < 0.00001$), mediante la administración de 1 g cada 24 horas de EPA y DHA y una dieta con

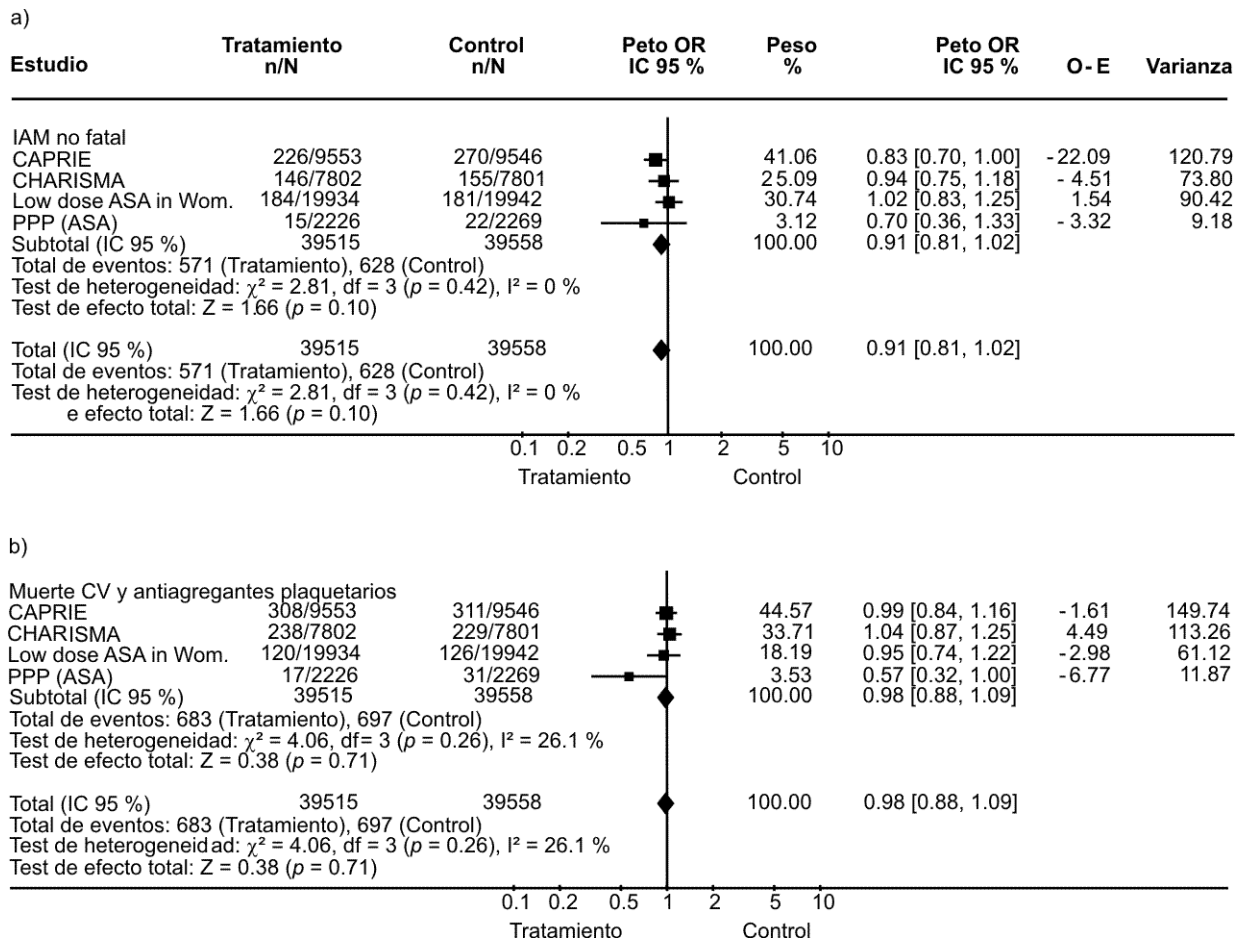


Figura 3. Uso de antiagregantes plaquetarios en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Metaanálisis de ensayos clínicos. a) Respecto a infarto agudo del miocardio no fatal. b) Respecto a muerte cardiovascular

José Luis García-Álvarez et al.
Antioxidantes y enfermedad cardiovascular

mayor consumo de lípidos poliinsaturados y de alto contenido de ácidos grasos omega-3. Respecto al riesgo de infarto del miocardio no fatal, hubo tendencia a la mejoría, con disminución no significativa de 7 % ($p = 0.47$), situación observada en estudios de cohorte previos como *The cardiovascular Health Study*, donde se evaluó la concentración sérica de DHA y EPA asociada al riesgo de evento cardiovascular, información útil para proponer ensayos clínicos en los que se administre suplementos de ácidos grasos omega-3.⁵⁰⁻⁵⁶

El presente estudio tiene limitaciones como otras revisiones sistemáticas con base en metaanálisis, debido a que los ensayos clínicos incluidos son los publicados en revistas de reconocido prestigio editorial, y con frecuencia, como es nuestro caso, no se tiene acceso a resultados relevantes de ensayos clínicos en proceso aún no publicados, que de tenerlos nos habría proporcionado información adicional válida y confiable.

Es importante mencionar que probablemente el uso en conjunto de dichos medicamentos antioxidan-

tes, la modificación en el estilo de vida y en los hábitos dietéticos en la población con riesgo de presentar un evento cardiovascular, puede disminuir significativamente la posibilidad de presentarlo.

Para estar seguros de esta afirmación, se tendrían que realizar ensayos clínicos en los cuales se incluyera simultáneamente el uso de todos los medicamentos evaluados en este trabajo, y las modificaciones en el estilo de vida y los cambios en la dieta descritos, lo cual nos llevaría a un trabajo de gran envergadura, con una logística y un diseño muy complicados y difícil de concretar en el campo de la investigación clínica experimental y en el ámbito de la práctica médica habitual.

En conclusión, el uso de vitamina E no presenta beneficio en cuanto a la reducción de riesgo cardiovascular, aun en diferentes dosis, en comparación con las estatinas y ácidos grasos omega-3, que sí presentan una reducción significativa de este riesgo, así como con el uso de antiagregantes plaquetarios.

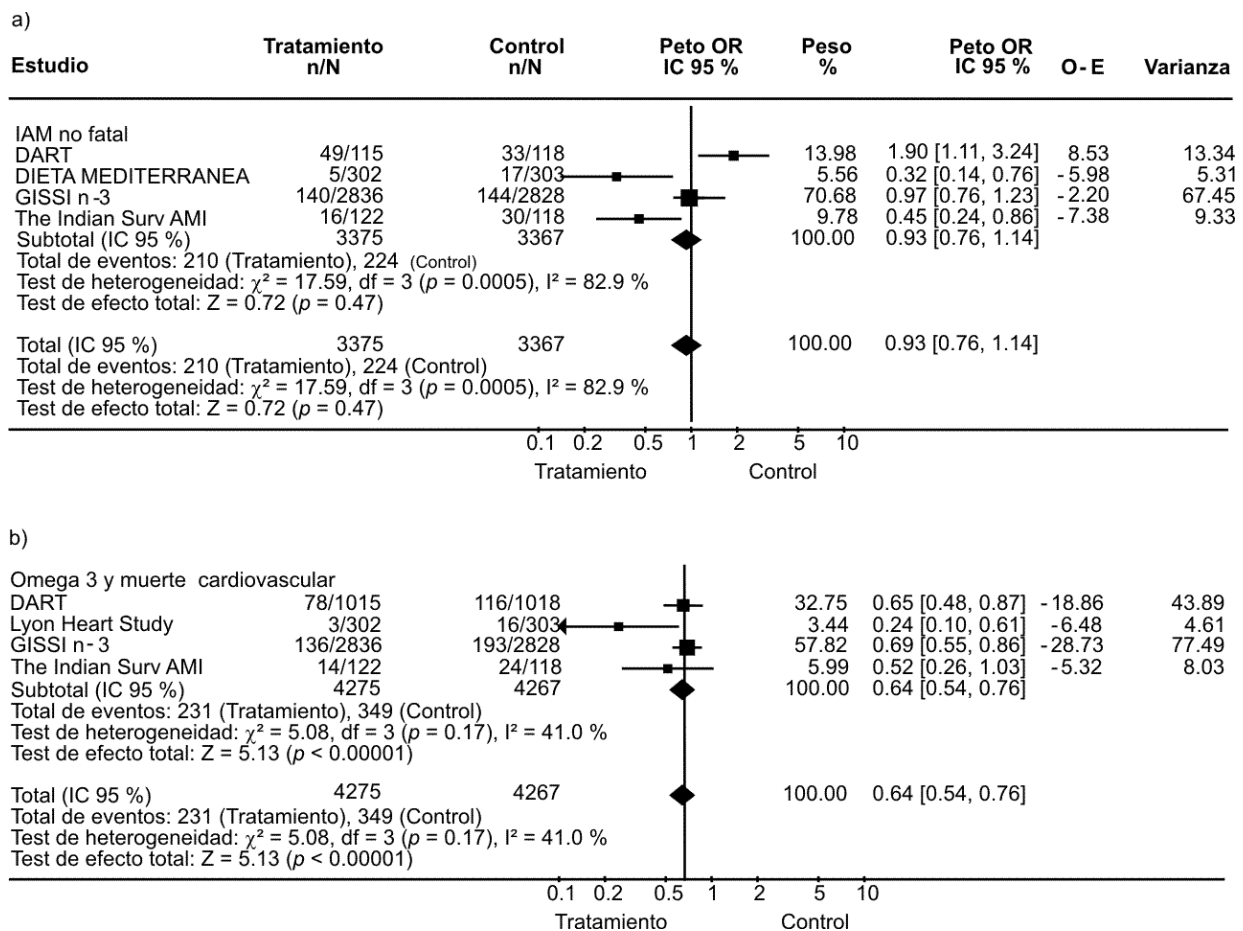


Figura 4. Uso de ácidos grasos omega-3 en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Metaanálisis de ensayos clínicos. a) Respecto a infarto agudo del miocardio no fatal. b) Respecto a muerte cardiovascular

Referencias

1. Sánchez-Rodríguez M, Santiago-Osorio E, Vargas L. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica* 2004;29(3):81-90.
2. Nakamura H. Experimental and clinical aspects of oxidative stress and redox regulation. *Rinsho Byori* 2003;51(2):109-114.
3. Park J, Ryo J, Jin LH, Bahn JH, Kim JA, Yoon CS, et al. 9-polylysine protein transduction domain: enhanced penetration efficiency of superoxide dismutase into mammalian cell and skin. *Mol Cells* 2002;13(2):202-208.
4. Griendling K, FitzGerald G. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108(16):1912-1916.
5. Griendling K, FitzGerald G. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. *Circulation* 2003;108(17):2034-2040.
6. Butler RN, Fossel M, Pan CX, Rothman DJ, Rothman SM. Anti-aging medicine. Efficacy and safety of hormones and antioxidants. *Geriatrics* 2000;55(7):55-58.
7. Olguín-Contreras G, Meléndez-Mier G, Zúñiga RA, Pasquetti-Ceccatelli AP. Antioxidantes y aterosclerosis. *Rev Endocrinol Nutr* 2004;12(4):199-206.
8. Fichtischerer S, Breuer S, Schächtinges V, Dimmeler S, Zeiher AM. C reactive protein levels determine systemic nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25(16):1412-1418.
9. Schröder H, Maurrugat J, Covas M, Elosua R, Pena A, Weinbrenner T, et al. Population dietary habits and physical activity modification with age. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(2):302-311.
10. Schwedhelm E, Maas R, Troost R, Böger R. Clinical Pharmacokinetics of antioxidants and their impact on systemic oxidative stress. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(5):437-459.
11. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trial of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164(14):1552-1556.
12. Polla BS. Therapy by taking away: the case of iron. *Biochem Pharmacol* 1999;57(12):1345-1349.
13. García-Vigil JL. La importancia de los oligoelementos en el paciente con insuficiencia renal. *Nutrición Clínica* 2003;6(3):283-290.
14. Schmidt E, Arnesen H, De Caterina R, Ramussen L, Kristensen S. Marine ω -3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. Part I. Background, epidemiology, animal data, effect on risk factors and safety. *Thromb Res* 2005;115(3):163-170.
15. He K, Song Y, Daviglius M, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Fish consumption and incidence of stroke. A Meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35(7):1538-1542.
16. Kritharides L, Stocker R. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002;164(2):211-219.
17. Tomasian D, Keaney JF, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2000;(47):426-435.
18. Laight DW, Carrier MJ, Anggard EE. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res* 2000;(47):457-464.
19. Gotto AM, DPHIL, FACC. Antioxidants, statins, and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(7):1205-1210.
20. Rosenson R. Statins in atherosclerosis: lipid lowering agent with antioxidants capabilities. *Atherosclerosis* 2004;173(1):1-12.
21. Von Schacky C. n-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):224S-227S.
22. Stone NJ. Fish consumption, fish oil, lipids, and coronary heart disease. *Circulation* 1996;94(9):2337-2340.
23. Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. *JAMA* 1992;270:2598-2601.
24. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA* 1992;268(17):2420-2425.
25. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Ángeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Publica Mex* 2004;46(6):559-584.
26. Dickensin K. Systematic reviews in epidemiology: why are we so far behind. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):6-12.
27. Petticrew M. Why certain systematic reviews reach uncertain conclusions. *BMJ* 2003;326:756-758.
28. Hernández-Ávila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud Publica Mex* 2000;42(5):438-446.
29. Törnwall ME, Virtamo J, Korhonen PA, Virtanen MJ, Taylor PR, Albanes D, et al. Effect of a-tocopherol and b-carotene supplementation on coronary heart disease during the 6-year post-trial follow-up in the ATBC study. *Eur Heart J* 2004;25(13):1171-1178.
30. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347(9004):781-786.
31. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999(9177);354:447-55.
32. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):154-160.
33. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):23-33.
34. Collaborative-Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357(9250):89-95.
35. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Laina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease

- (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356 (9237):1213-1218.
36. Hercberg S, Galán P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SUVIMAX Study. A randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164(21):2335-2342.
 37. Lee I, Cook N, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer. The Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(1):56-65.
 38. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138(2):98-104.
 39. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
 40. The Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349-1357.
 41. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen E, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-1630.
 42. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-1389.
 43. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348(9038):1329-1339.
 44. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus alone for the prevention of atherothrombotic events (CHARISMA). *N Engl J Med* 2006;354 (16):1706-1717.
 45. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomised trial of low dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352(13):1293-1304.
 46. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetman PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989;2(8666):757-61.
 47. Lorgeril M, Renaud S, Marmelle N, Selen P, Martin JL, Monajaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343(8911):1454-1159.
 48. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri MI. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11(3):485-1491.
 49. Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321(3):129-135.
 50. He K, Rimm EB, Merchant A, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Fish Consumption and Risk of Stroke in Men. *JAMA* 2002;288(24):3130-3136.
 51. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001;285(3):304-312.
 52. Erkkilä AT, Lehto S, Pyörälä K, Uusitupa MI. ω -3 fatty acids and 5-y risk of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2003;78 (1):65-71.
 53. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS. ω -3 polyunsaturated fatty acids, fatal ischaemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults; the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77(2):319-325.
 54. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. ω -3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112(4):298-304.
 55. Lee KW, Lip GY. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Q J Med* 2003;96(7):465-480.
 56. Von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The Effect of dietary ω -3 fatty acids on coronary atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130(7):554-562.