

INFORME TÉCNICO

1. Mensaje sobre alimentación y nutrición

Los mensajes evaluados críticamente son de cuatro tipos: noticias de prensa, anuncios publicitarios, preguntas del público y mitos sobre alimentación y nutrición.

“Los suplementos antioxidantes ayudan a prevenir enfermedades como las cardiovasculares o el cáncer”

Tipo de mensaje: pregunta del público.

2. Pregunta clínica estructurada (PICO)

La correcta formulación de una pregunta es fundamental para poder buscar respuestas en la bibliografía científica. Los mitos, las preguntas del público y los mensajes de noticias y anuncios se reformulan como preguntas clínicas estructuradas PICO, que tienen en cuenta, siempre que procede, estas cuatro características: el paciente o problema de interés (P), la intervención médica que se estudia (I), la comparación con otras intervenciones (C) y el efecto o desenlace que se estudia (*outcome*) (O).

En población general (adultos) ¿el consumo de suplementos antioxidantes disminuye el riesgo de enfermedades y la mortalidad?

3. Identificación y selección de la evidencia científica

La respuesta a cada pregunta se busca en los estudios disponibles en las bases de datos bibliográficas, considerando en primer lugar las guías de práctica clínica o GPC (primero se busca en PubMed y, en caso de no encontrar ninguna GPC relevante, se busca después en Guidelines International Network y en otras fuentes: expertos, sociedades científicas, etc.); en segundo lugar, las revisiones sistemáticas (RS), y finalmente los estudios primarios (sólo en caso de no identificar GPC ni RS).

Fecha de búsqueda: 25/06/2017.

3.1. Guías de práctica clínica

3.1.1. PubMed

Ninguna identificada.

3.1.2. Guidelines International Network

Ninguna identificada.

3.1.3. Otras fuentes

NICE ClinicalGuideline [CG172]. Guía de práctica clínica que realiza recomendaciones específicas respecto al uso de antioxidantes.

3.2. Revisiones sistemáticas

3.2.1. PubMed

Se han seleccionado las siguientes revisiones sistemáticas por ser las de mayor calidad metodológica y las más recientes.

- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD007176.
- Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;159(12):824-34.

3.3. Otros estudios y documentos

World Health Organization. Do antioxidants prevent disease? Summary of a HEN network member's report. WHO, 2004. Disponible en:

<http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/evidence-informed-policy-making/publications/hen-summaries-of-network-members-reports/do-antioxidants-prevent-disease>.

4. Síntesis crítica de la evidencia científica

La calidad de la evidencia científica, también llamada confianza o certidumbre, indica el grado de certeza que tienen los resultados de los estudios científicos disponibles. Se clasifica en cuatro categorías: alta (implica que por más estudios que se hagan los resultados variarán muy poco, de modo que las conclusiones actuales se aproximan bastante a la realidad), moderada (es probable que nuevos estudios modifiquen los resultados actuales), baja (los resultados actuales pueden ser muy distintos de la realidad) y muy baja (es muy probable los resultados actuales sean muy diferentes cuando se hagan estudios adicionales). En este apartado, de cada tipo de documento seleccionado (GPC, RS o estudios primarios) se describen los aspectos clave de los estudios incluidos (objetivos, métodos, resultados principales). Así mismo, se evalúa la calidad de la evidencia científica disponible mediante el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) y la plataforma GDT (*Guideline Development Tool*). Finalmente, si se considera necesario, se incluye una tabla de resumen interactiva (*Summary of findingstable*), que incluye los resultados por cada desenlace así como la calidad de la evidencia. Para su elaboración se utiliza la aplicación en línea isof.epistemonikos.org.

La enfermedad cardiovascular y el cáncer representan las principales causas de muerte en los países de ingresos medios y altos. Una de las hipótesis más extendidas es que el estrés oxidativo puede jugar un rol importante en la patogénesis de estas enfermedades crónicas.¹ El estrés oxidativo se define como una situación bioquímica de desequilibrio entre la producción de elementos oxidantes (también conocidos como radicales libres) y los mecanismos de defensa antioxidantes.² Este desequilibrio puede producir daño en la pared

arterial, el cual puede aumentar la tensión arterial y alterar el metabolismo de los lípidos en sangre, aumentando con ello el riesgo cardiovascular. Por otro lado, el cáncer es *per se* una enfermedad inductora de estrés oxidativo.³

Las frutas y vegetales son alimentos ricos en vitaminas y minerales, incluyendo β -caroteno, vitamina A, vitamina C, vitamina E y selenio, que tienen un potencial antioxidante. Los antioxidantes son compuestos químicos que interactúan con los agentes oxidantes y los neutralizan, lo que les impide causar daño. Numerosos estudios observacionales han demostrado la asociación entre la ingesta elevada de frutas y verduras y la reducción del riesgo de enfermedades crónicas, entre ellas las cardiovasculares y el cáncer.¹ Los multivitamínicos o suplementos multiminerales habitualmente contienen tres o más de estas vitaminas y/o minerales en diferentes presentaciones (vitaminas individuales, minerales, y combinaciones multivitamínicas).¹ La Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de EE UU (NHANES, en sus siglas en inglés) informa de un aumento del consumo de multivitamínicos en la población de EE UU de 20 años y más desde el 30 % en el período de 1998-1994 al 39 % en el período de 2003-2006.⁴ No obstante, una dosis elevada de antioxidantes podría interferir con algunos mecanismos de defensa del organismo (apoptosis, fagocitosis y detoxificación), aumentando la mortalidad,¹ y en el caso de los suplementos que incluyen β -caroteno, solos o en combinación, puede aumentar el riesgo de cáncer de pulmón.³

Suplementos antioxidantes y mortalidad por todas las causas

La revisión sistemática de Bjelakovic G et al. (2012) comparó los efectos de los suplementos antioxidantes (β -caroteno, vitamina A, vitamina C, vitamina E y selenio) a cualquier dosis, la duración del tratamiento y la vía de administración respecto al placebo o a la no intervención en la prevención de la mortalidad.¹ Los estudios incluyeron adultos de 18 años o más que fueron clasificados en dos grupos: población general sana (prevención primaria) y diagnosticados de alguna enfermedad en fase estable (prevención secundaria). Se excluyeron ensayos clínicos aleatorizados en prevención terciaria, en los cuales los antioxidantes fueron utilizados para tratar enfermedades o defectos nutricionales específicos (enfermedades agudas, infecciosas o malignas, excepto cáncer de piel no melanoma), así como también ensayos clínicos aleatorizados en niños o mujeres embarazadas. Los antioxidantes podían ser administrados vía oral en forma aislada; en

cualquier combinación entre ellos, o en combinación con otras vitaminas, minerales, medicamentos o suplementos sin función antioxidantes.

Un total de 78 ensayos clínicos aleatorizados fueron incluidos, con un total de 296.707 participantes, de los cuales el 46 % fueron mujeres. De los 78 ensayos, 46 utilizaron diseño paralelo; 30, diseño factorial, y dos, diseño cruzado. Un total de 74 ensayos utilizaron placebo y 4 no realizaron intervención en el grupo control. La edad media fue de 63 años (de 18 a 103 años). Se realizaron 26 ensayos en adultos sanos y 52 en pacientes con alguna enfermedad. La duración media de la suplementación fue de 3 años (28 días a 12 años) y el tiempo medio de seguimiento fue de 3,4 años (28 días a 14,1 años). La heterogeneidad de los estudios fue menor al 30 % (I^2 del 12 %). Hubo 56 ensayos (72 %), con un total de 244.056 participantes, que presentaron bajo riesgo de sesgo, es decir, utilizaron métodos adecuados para generación de la secuencia de asignación, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento, descripción de los resultados, y además estaban libres de otros sesgos. En 76 ensayos se informó de las pérdidas de seguimiento, y no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de intervención y grupo control (3,12 % versus 3,17 %).

La suplementación con antioxidantes aumentó significativamente la mortalidad por todas las causas en el metaanálisis de modelo de efectos fijos ($n=78$; Riesgo relativo [RR] 1,03; intervalo de confianza al 95 % [IC 95%] 1,01 a 1,05). Al comparar los resultados según el riesgo de sesgo de los mismos, se observó un aumento significativo en la mortalidad en el grupo que recibió suplementación con antioxidantes en los ensayos de bajo riesgo (RR: 1,04; IC 95%: 1,01 a 1,07), mientras que se observó una disminución significativa en la mortalidad en el grupo con antioxidantes en los de elevado riesgo de sesgo (RR: 0,91; IC 95%: 0,85 a 0,98). A su vez, la diferencia en la mortalidad entre los ensayos de bajo riesgo y los ensayos de elevado riesgo fue estadísticamente significativa ($Z=3,5$; $P=0,0005$). Al eliminar del análisis los potenciales factores de confusión (coadministración de suplementos adicionales en el grupo de intervención y en el grupo control, y ensayos con diseños factoriales), el riesgo de mortalidad fue mayor respecto a los ensayos con estas variables: $n=27$; RR: 1,12; IC 95%: 1,06 a 1,18 versus $n=56$; RR: 1,04; IC 95%: 1,02 a 1,07 ($Z=-2,47$; $P=0,013$).

La suplementación con β -caroteno ($n=26$; RR: 1,05; IC 95%: 1,01 a 1,09) y de vitamina E ($n=46$; RR: 1,03; IC 95%: 1,00 a 1,05) aumentó significativamente la mortalidad. La vitamina

A (n =12; RR: 1,07; IC 95%: 0,97 a 1,18), la vitamina C (n=29; RR: 1,02; IC 95%: 0,98 a 1,07), y el selenio (n=17; RR: 0,97; IC 95%: 0,91 a 1,03) no aumentaron significativamente la mortalidad. Un aumento en la dosis de vitamina A se asoció a un aumento en la mortalidad (RR: 1,00; IC 95%: 1,00 a 1,00; P=0,002). La confianza en estos resultados es baja debido a resultados inconsistentes, riesgo de sesgo de los estudios y resultados imprecisos.

Suplementos antioxidantes y enfermedad cardiovascular, cáncer y mortalidad

La revisión sistemática de Fortmann SP et al. (2013) analizó los efectos de los suplementos con vitaminas y minerales en la incidencia de cáncer y enfermedad cardiovascular en población adulta sana sin historia previa de estas enfermedades.³ Los suplementos utilizados contenían vitaminas (A, B1, B2, B6, B12, C, D y E), calcio, hierro, zinc, magnesio, niacina, ácido fólico, β -caroteno y selenio, los cuales fueron administrados en forma única o en combinaciones de tres o más vitaminas y minerales. Los criterios de inclusión de los estudios fueron: estudios realizados en adultos que no tuvieran enfermedades crónicas ni déficits nutricionales; estudios realizados en países con un índice de desarrollo humano muy elevado;⁵ estudios que utilizaron dosis inferiores al límite superior tolerable según las recomendaciones norteamericanas (Food and Board de EEUU);⁶ y ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales. Clasificaron la calidad de los estudios mediante la utilización de los criterios de la Agencia de investigación y calidad sanitaria de EEUU (*US Preventive Services Task Force Procedure manual. Agency for Healthcare Research and Quality*).⁷ Los estudios de baja calidad fueron excluidos. No obstante, en la revisión no se describen los riesgos de sesgo, la consistencia, la precisión, la evidencia indirecta ni el sesgo de publicación. Se incluyeron 26 estudios.

En este informe se describen los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados. Para la mayoría de los suplementos evaluados en este informe, no se encontraron evidencias de un efecto en la enfermedad cardiovascular, el cáncer y la mortalidad en la población general sana con una dieta generalmente adecuada. En la mayoría de los casos, no hay datos suficientes para extraer ninguna conclusión. Una excepción son los dos estudios multivitamínicos, SU.VI.MAX y PHS-II, que encontraron una menor incidencia general de cáncer en los hombres. Si bien estos ensayos se clasificaron metodológicamente como buenos, la falta de efecto (con datos limitados) en las mujeres en SU.VI.MAX, el efecto modesto en los hombres en ambos estudios y la falta de cualquier efecto en cualquiera de

los estudios sobre enfermedad cardiovascular dificultan recomendar que la suplementación con cualquier antioxidante proporciona protección contra la enfermedad cardiovascular o el cáncer. La confianza en estos resultados es baja debido a que los estudios relacionados con ambos desenlaces (cáncer, enfermedad cardiovascular y mortalidad) presentan diferencias en las intervenciones (amplia variedad de suplementos, diferentes dosis y diferentes objetivos) o poblaciones, resultados inconsistentes e imprecisos.

En este contexto, también se identificó una guía clínica del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido sobre rehabilitación y prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes que han padecido un infarto al miocardio, publicada en el 2007 y actualizada el 2013.⁸ Dentro del apartado de cambios en el estilo de vida después de un infarto, se realizan dos recomendaciones específicas: 1) no tomar suplementos que contengan β -caroteno y, 2) no utilizar suplementos antioxidantes (vitamina E y/o C), o ácido fólico para reducir el riesgo cardiovascular.

La Organización Mundial de la Salud⁹ presentó en 2004, un resumen de los hallazgos de la revisión realizada por la Swedish Agency For Health Technology Assessment And Assessment of Social Services (SBU) en 1997, que aportaba dos conclusiones principales: 1) no existe evidencia a favor de la prevención de enfermedades con el uso de suplementos con antioxidantes y, 2) dosis elevadas de β -caroteno y vitamina E pueden provocar efectos negativos en fumadores. La única información disponible de este estudio de la SBU que se menciona es que se revisaron 1.300 estudios publicados entre 1989 y 1997, sin explicar la metodología utilizada ni realizar una descripción detallada de los resultados.

5. Conclusión

El mensaje “los suplementos antioxidantes previenen enfermedades como las cardiovasculares o el cáncer” es:

Cierto

Probablemente cierto

Probablemente falso

Falso

Incierto / No se sabe

6. Justificación

Para justificar la conclusión sobre el mensaje analizado, se valora la calidad global o confianza general del conjunto de los resultados de la investigación. Asimismo, dependiendo de la naturaleza del mensaje, además de valorar el grado de certeza, también se considera el balance entre beneficios y riesgos. En este contexto, se consideran de manera global la diferencia que hay entre los efectos observados, tanto deseables como indeseados, teniendo en cuenta su importancia relativa.

El mensaje “los suplementos antioxidantes ayudan a prevenir enfermedades como las cardiovasculares o el cáncer” es probablemente falso. Esta conclusión se fundamenta en una razón principal: la baja confianza que merecen los resultados que indican que la suplementación con antioxidantes reduce el riesgo de mortalidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

Teniendo en cuenta esto, la evidencia actual no apoya el consumo de suplementos antioxidantes en la población general. Además, la guía NICE recomienda no tomar suplementos que contengan betacaroteno y no utilizar suplementos antioxidantes (vitamina E y/o C) o ácido fólico en la prevención de enfermedad cardiovascular. En este contexto, algunos autores mencionan que estos suplementos deben considerarse como medicamentos y deben someterse a una evaluación suficiente antes de comercializarse, ya que su consumo puede ser perjudicial para la salud.

Referencias

1. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD007176.
2. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem.* 2017;86:715-748.
3. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin J, Beil T, O'Connor E, Whitlock EP. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Report No. 108. AHRQ Publication No. 14-05199-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.
4. Gahche J, Bailey R, Burt V, Hughes J, Yetley E, Dwyer J, Picciano MF, McDowell M, Sempos C. Dietary supplement use among U.S. adults has increased since NHANES III (1988-1994). *NCHS Data Brief.* 2011;(61):1-8. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db61.pdf>
5. Human Development Report 2011. Sustainability and equity: a better future for all. New York: United Nations Development Programme; 2011.

6. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD (eds). Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: NationalAcademiesPress; 2006. Fecha de consulta: 25.06.2017. Disponible en: https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf
7. U.S. Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force procedure manual. Rockville, MD: Agency forHealthcareResearch and Quality;2008.
8. NICE Clinical Guideline [CG172] Myocardial infarction: cardiac rehabilitation and prevention of further cardiovascular disease. 2007 (updated 2013). Fecha de consulta: 25.06.2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg172/resources/myocardial-infarction-cardiac-rehabilitation-and-prevention-of-further-cardiovascular-disease-pdf-35109748874437>
9. World Health Organization. Do antioxidants prevent disease? Summary of a HEN network member's report. WHO, 2004. Fecha de consulta: 25.06.2017. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/evidence-informed-policy-making/publications/hen-summaries-of-network-members-reports/do-antioxidants-prevent-disease>

Autores

Darío López Gallegos (Asociación Bienestar y Desarrollo, Agència de Salut Pública de Barcelona).

Revisores

Montserrat Rabassa (Centro Cochrane Iberoamérica), Pablo Alonso (Centro Cochrane Iberoamérica) y Gonzalo Casino (Universidad Pompeu Fabra).

Fecha: 28/08/2017.