

Micronutrientes y enfermedades crónicas: ¿hacia donde apunta la evidencia científica?

(Micronutrients and Chronic Diseases:
Which Way Is The Scientific Evidence Pointing To?)

Georgina Gómez-Salas

Resumen

Los estudios observacionales han demostrado, de manera consistente, una asociación positiva entre el consumo de dietas ricas en frutas y vegetales, y un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedad cerebrovascular y otras enfermedades crónicas. El consumo de suplementos de vitaminas antioxidantes ha ido en aumento, bajo la premisa de que estos podrían ayudar a prevenir o curar enfermedades crónicas. Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de investigaciones que se han realizado en este campo, no se ha logrado esclarecer realmente el papel que la suplementación con estos micronutrientes pueda estar ejerciendo en la patología de esas enfermedades. El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos establece, que no existe, suficiente evidencia científica para promover o desestimar, el uso de suplementos multivitamínicos para la prevención de las enfermedades crónicas. Los datos emergentes cuestionan los beneficios reales que los suplementos antioxidantes puedan tener en los sujetos con un adecuado estado nutricional, y sugiere que su consumo podría no ser seguro en comparación con las vitaminas y minerales contenidos naturalmente, en los alimentos. Los meta-análisis realizados, con estudios randomizados no han logrado demostrar efectos benéficos de la suplementación con multivitaminas sobre la mortalidad por enfermedades crónicas, y más bien, algunos análisis han sugerido que los β -catógenos, la vitamina A y la vitamina E podrían aumentar el riesgo de muerte.

Descriptor: suplementos, vitaminas, minerales, enfermedades crónicas

Abstract

Observational studies have consistently demonstrated a positive association between high fruits and vegetables intake and a reduced risk of heart disease, cancer, cerebrovascular disease, and other chronic diseases. Under the premise that vitamin and mineral supplements can have the same effects of those naturally found in food, many people are using them to prevent or treat chronic diseases. But in spite of intensive research, the beneficial effect of antioxidant supplements is still not clear. The US National Institute of Health states that there is not enough evidence to recommend or discourage the use of multivitamin supplements to prevent chronic diseases. Growing scientific data questions the beneficial value of supplementing with antioxidant vitamins, in well nourished population and raises the possibility that they may not be safe compared with

Departamento de Bioquímica.
Escuela de Medicina. Universidad
de Costa Rica.

Abreviaturas: ADN, ácido desoxiribonucleico; ATBC, alpha-Tocopherol Beta-Carotene; CARET, carotene and Retinol Efficacy Trial; CHAOS, cambridge Heart Study; DRI, ingesta diaria de referencia; ECV, enfermedad cardiovascular; HOPE, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study; LDL, Lipoproteínas de baja densidad; NIH, National Institute of Health; RDA, ingesta diaria recomendada; SUVIMAX, suplementación en vitaminas et minéraux antioXidants; UI, unidades internacionales.

Correspondencia:

Georgina Gómez.

Email: georgina.gomez@ucr.ac.cr

vitamin consumption within a healthy diet. Meta-analyses of randomized trials have failed to demonstrate that supplementations with antioxidant vitamins can have beneficial effects on mortality. Even more, some analyses suggested that β -carotenes, vitamin A or vitamin E can increase the risk of death.

Key words: supplements, vitamins, minerals, chronic diseases

Recibido: 20 de octubre de 2008

Aceptado: 17 de febrero de 2009

Los micronutrientes son sustancias que se necesitan, en pequeñas cantidades para el adecuado mantenimiento de la función tisular. En este grupo se incluyen 13 vitaminas y 15 minerales que, por no poder sintetizarse en el organismo, deben ser aportados por la dieta para prevenir enfermedades y mantener un estado de salud óptimo.¹⁻³

La deficiencia de vitaminas y minerales se presenta cuando la dieta no aporta suficiente cantidad de uno o más de estos micronutrientes, aunque el consumo de alimentos sea suficiente para cubrir los requerimientos de energía.⁴ Estas deficiencias, aún siendo de leves a moderadas pueden alterar el crecimiento, el desarrollo psicológico y el comportamiento, la función inmune, la función reproductiva, y la competencia socioeconómica de los individuos que las padecen.⁵

Actualmente, la deficiencia de micronutrientes es reconocida como una de las principales causas de enfermedades infecciosas y de mortalidad en niños menores de cinco años. Según el reporte de la UNICEF,⁶ estas carencias están implicadas en 250,000 defectos graves de nacimiento y en la muerte de un millón de niños y aproximadamente, en 50,000 mujeres jóvenes durante el embarazo y el parto cada año.

Se estima que, en los países en vías de desarrollo, cerca de un 40% de las personas presentan deficiencia de hierro; entre el 10 y el 15% sufren deficiencia de yodo, y hasta un 40% de los niños no consumen suficiente vitamina A, por lo que los esfuerzos mundiales se han centrado particularmente, en la prevención y el tratamiento de estas carencias a través de la diversificación de la alimentación, de los programas de fortificación de alimentos o de la suplementación con micronutrientes.^{6,7}

En Costa Rica, las deficiencias de micronutrientes más prevalentes son las deficiencias de hierro, folato y vitamina A. En la Encuesta Nacional de Nutrición de 1996, se detectó un problema importante de anemia ferropriva y por deficiencia de folato, tanto en niños como en mujeres embarazadas.

Sin embargo, los estudios realizados posteriormente en las comunidades centinelas de San Antonio de Nicoya y Desamparados señalan una mejoría en este sentido, la cual ha sido atribuida a la fortificación de la harina de trigo y de maíz, la leche y el arroz con el hierro y ácido fólico, entre otros micronutrientes. Estos programas de fortificación no

solo han disminuido las anemias nutricionales, sino que han contribuido a reducir en más del 60%, los defectos congénitos del tubo neural.^{8,9}

En los estudios nutricionales en el ámbito nacional, no se ha determinado la prevalencia de deficiencia de micronutrientes con función antioxidante (Vitamina E, Vitamina C y β -carotenes) cuyo consumo deficiente o marginal se relaciona también con un aumento del riesgo de padecer enfermedades crónicas. Estas vitaminas tienen la capacidad de contrarrestar la acción de los radicales libres, que son altamente reactivos, y pueden producir graves daños a las estructuras celulares.

El estrés oxidativo producido por el desequilibrio entre los radicales libres y los mecanismos antioxidantes, puede afectar la integridad y la funcionalidad de las membranas lipídicas, las proteínas y los ácidos nucleicos, lo cual ha sido implicado en la patogénesis de muchas enfermedades crónicas relacionadas con el estrés oxidativo, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades neurodegenerativas.³

Estas observaciones han sido apoyadas por diversos estudios epidemiológicos que relacionan, de manera consistente, el consumo abundante de frutas y vegetales con una disminución del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. Los resultados de estos estudios sugieren que los micronutrientes contenidos en estos alimentos, pueden actuar, en forma conjunta o independiente, ejerciendo una función protectora, y que estas condiciones por lo tanto ser tratadas o prevenidas con el uso de suplementos multivitamínicos.^{1,10,11}

Sin embargo, actualmente la evidencia científica surgida a partir de estudios aleatorizados, prospectivos o de casos y controles, no ha logrado confirmar que el uso de estos suplementos ejerza un efecto protector contra las enfermedades cardiovasculares; sino que en algunos casos, se ha sugerido la posibilidad de aumentar el riesgo de muerte.¹¹⁻¹⁵

A pesar de lo anterior, el mercado de estos productos ha crecido aceleradamente en los últimos años, bajo la premisa de que los suplementos vitamínicos son efectivos en el tratamiento y la prevención de las enfermedades crónicas.¹

Suplementos multivitamínicos: ¿quienes los consumen?

Los suplementos multivitamínicos son preparados farmacológicos con al menos tres vitaminas y minerales, pero que no contienen hierbas, drogas u hormonas. Cada componente no debe sobrepasar el límite máximo permitido por la Junta de Alimentos y Nutrición de los Estados Unidos, que se define como la cantidad máxima de un nutriente que puede consumirse diariamente sin efectos adversos sobre la salud.^{13,16}

Se estima, que hoy en día, más de la mitad de los adultos estadounidenses toman algún tipo de suplemento vitamínico, la mayoría de los cuales son multivitaminas y multiminerales.¹⁷ En Costa Rica, no existe hasta la fecha, ningún reporte sobre el consumo de suplementos vitamínicos o de minerales, se desconocen las características de los usuarios de estos productos, así como la cantidad en que son consumidos y los efectos que estos pudieran estar ejerciendo sobre la salud de los costarricenses.

El uso de estos suplementos se relaciona con un patrón demográfico y con un estilo de vida que ha sido caracterizado por varios estudios observacionales. En general, los suplementos vitamínicos son utilizados más frecuentemente por mujeres, de mayor edad, de raza blanca, con alto nivel educativo y bajo índice de masa corporal, no fumadoras y con un alto nivel de actividad física, mientras que los individuos fumadores y con alto índice de masa corporal son los usuarios menos frecuentes.^{16,18}

Los datos sobre el uso de suplementos en niños pequeños, revelan que las características de estos usuarios se asocian con las descritas anteriormente para la población adulta: hijos de madres blancas, no hispanicas, de mayor edad, más educadas y con mayor poder adquisitivo. Además, los primogénitos, los niños con desórdenes alimenticios o con problemas de salud consumen suplementos, con mayor frecuencia.^{19,20}

Los estudios que además han examinado la ingesta dietética, reportan que existe una tendencia entre los usuarios de suplementos a llevar una alimentación más saludable y a consumir más frutas y vegetales, productos lácteos y pescado. Estos además reportan una mayor ingesta de micronutrientes de los alimentos, de fibra y de ácidos grasos n-3, y un menor consumo de alcohol y menor porcentaje de grasa saturada en su dieta.^{17,21-23}

Dado que los consumidores tienden a tener mejor consumo de la dieta, son más susceptibles a sobrepasar los niveles de consumo máximo permitido. Se ha reportado que el consumo excesivo de suplementos se da entre los individuos porque además de consumir suplementos multivitamínicos, utilizan también suplementos de una sola vitamina o mineral. En el estudio realizado por Murphy y colaboradores (2007),¹⁷ en 215 823 participantes de Hawaii y Los Ángeles, se determinó que la prevalencia de un consumo potencialmente excesivo fue del 10 al 15% para la vitamina A, el hierro y el cinc.

Antioxidantes

Diversos estudios han sugerido que los micronutrientes antioxidantes, no solo protegen contra la acción potencialmente dañina de los radicales libres, sino que además, intervienen en otros procesos fisiológicos como la angiogénesis, la inmunidad, la diferenciación celular, la proliferación y la apoptosis.²⁴⁻²⁶

Vitamina E

Se conoce como vitamina E a un grupo de compuestos liposolubles relacionados entre sí, los tocoferoles y los tocotrienoles. La ingesta diaria recomendada (DRI) para esta vitamina es de 20mg (30UI) y se encuentra principalmente en aceites vegetales, margarinas, leguminosas y nueces.¹⁵

La principal causa de deficiencia de vitamina E no es la carencia de la vitamina en la dieta. La deficiencia se presenta más bien como efecto secundario a problemas de malabsorción de grasas. También algunos defectos en los genes de la apoproteína B o en la proteína transportadora de α -tocóferoles pueden llevar a una deficiencia severa de la vitamina, la cual se manifiesta principalmente con problemas neurológicos.^{24,26}

En el caso particular de las enfermedades cardiovasculares, se ha postulado que la vitamina E, no solo contrarresta los efectos de los radicales libres sobre los lípidos de la membrana y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), sino que también inhibe la proliferación de las células de músculo liso y la agregación plaquetaria.^{24,27}

En 1993, se publicaron los resultados de dos estudios observacionales prospectivos donde se analizó el consumo de vitamina E en aproximadamente 40,000 hombres y más de 80,000 mujeres. Los investigadores reportaron que los individuos que consumían más de 100UI de la vitamina, presentaban un menor riesgo de padecer un evento coronario.^{28,29}

Posteriormente, los estudios clínicos (randomizados o de casos y controles), diseñados para probar el efecto de la suplementación, realizados en pacientes diagnosticados con enfermedad cardiovascular,^{30,31,34} o en mujeres sanas³⁷ no encontraron un efecto protector de la vitamina contra esta enfermedad (Cuadro 1).

Se ha reportado además, una interacción adversa entre la vitamina E y la vitamina K que podría incrementar el riesgo de desordenes hemorrágicos en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante. Sin embargo, se desconoce la dosis mínima, la forma de la vitamina y la duración de la suplementación requerida para que se dé un efecto clínicamente significativo. El mecanismo propuesto es la inhibición de la γ -carboxilación de la protrombina, una proteína de la cascada de coagulación dependiente de vitamina K.³⁸

Cuadro 1. Estudios randomizados sobre el uso de suplementos vitamínicos y el riesgo de morbi-mortalidad.				
Estudio	Población	Dosis	Duración	Resultados
Cambridge Heart Study (CHAOS) 1995 ³⁰	2,002 pacientes con aterosclerosis coronaria	400-800 UI Vit E	De 1 a 5 años	Redujo el riesgo de un infarto no fatal, pero no redujo el riesgo de mortalidad por ECV
Alpha-Tocopherol Beta-Carotene (ATBC) 1997 ³¹	1,862 pacientes con un infarto al miocardio previo	75 UI Vitamina E 20 mg β-caroteno	5.3 años	No hubo diferencias entre el número de eventos coronarios. Mayor riesgo de muerte por eventos coronarios en el grupo que recibió β carotenos solo o con vitamina E
1994 ³²	29,133 hombres fumadores	20 mg β-caroteno	5-8 años	Aumento del riesgo de cáncer de pulmón.
Lixian General Population Trial 1993 ³³	29,584	1-2 veces RDA	5 años	Disminuyó el riesgo de cáncer
HeartOutcomesPrevention Evaluation Study (HOPE) 2000 ³⁴	2,545 mujeres y 6,996 hombres con enfermedad cardiovascular o diabetes	400UI Vitamina E	4.5 años	No se encontraron diferencias ni en la incidencia de eventos cardiovasculares ni en la mortalidad entre el grupo control y el grupo suplementado
Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) 1996 ³⁵	18,314 fumadores o expuestos a asbestos	20 mg β-caroteno 25,000 UI retinol	Detenido a los 4 años	Aumento en el riesgo de de cáncer de pulmón, ECV y mortalidad total. No se encontraron diferencias para otros tipos de cáncer
Supplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXidants (SUVIMAX) 2004 ³⁶	13,017	120mg Vitamina C 30 mg Vitamina E 6 mg β-Caroteno 100 µg Selenio 20 mg Zinc	7.5 años	Disminución del 31% del riesgo de cáncer y de mortalidad total en hombres pero no en mujeres.
Women's Health Study 2005 ³⁷	39,876 mujeres	600 UI Vitamina E en días alternos	10.1 años	No se observaron efectos favorables sobre el riesgo de eventos cardiovasculares o la incidencias o sobre la mortalidad en mujeres sanas

En el 2003, la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología de los Estados Unidos, manifestaron que no existe una base científica que permita recomendar el uso de suplementos de vitamina E u otros antioxidantes con el único fin de prevenir o curar las enfermedades de las arterias coronarias, y que el consumo de una dieta saludable y la actividad física regular pueden, a largo plazo, disminuir el riesgo de padecer estas enfermedades.^{39,40}

De igual manera, se asume que la ingesta de antioxidantes puede ser beneficiosa para reducir la incidencia de cáncer, dado que al disminuir el estrés oxidativo se reduce también el daño y las mutaciones producidas en el ADN que pueden llevar al desarrollo del proceso carcinogénico.²

En un estudio realizado en la población de Linxian en China, se evaluó el uso de suplementos de micronutrientes y su efecto sobre la mortalidad por cáncer. Esta población muestra una de las tasas más altas de cáncer de esófago y de

cáncer gástrico y paralelamente, presenta, también, una baja ingesta de frutas y vegetales. En este estudio participaron 29,594 adultos, quienes recibieron micronutrientes en las siguientes combinaciones: retinal y cinc, riboflavina y niacina, vitamina C y molibdeno o β-carotenos, vitamina E y selenio, en dosis equivalentes a 1 o 2 veces las recomendaciones dietéticas diarias de los Estados Unidos, por un periodo promedio de 5.25 años. Los resultados demostraron que los individuos que recibieron esta última combinación de micronutrientes mostraron una reducción del 13% en la mortalidad por cáncer, un 21% en la mortalidad por cáncer de estómago y un 4% en la mortalidad por cáncer de esófago.³³

Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio SUVIMAX³⁶ (Herberg, 2004), donde se analizó el efecto de la suplementación de una población sana con dosis bajas vitaminas antioxidantes (vitaminas E y C, β-carotenos, selenio y cinc). En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre los participantes que recibieron

suplementos o placebo en la incidencia de cáncer, eventos cardiovasculares o todas las causas de muerte. Sin embargo, al evaluar la población según el género, se determinó que la suplementación disminuyó el riesgo de cáncer y la mortalidad por todas las causas en los hombres, pero no en las mujeres.

Los autores proponen que una de las razones que explican este hallazgo es que los hombres presentaban niveles basales menores de las vitaminas al inicio del estudio, especialmente en el caso de los β -carotenos y la vitamina C.

Es importante destacar que en ambos estudios se utilizaron dosis relativamente bajas de vitaminas antioxidantes y que la eficacia en la reducción de la incidencia de cáncer mostró una relación inversa con el estado inicial de micronutrientes en la muestra; mientras que en el estudio de Linxian la población presentaba un pobre estado nutricional en general. En el estudio SUVIMAX los efectos positivos fueron observados solo en los sujetos con niveles deficientes de las vitaminas.²⁵

Sin embargo, los estudios en los que se han suministrado suplementos de vitaminas antioxidantes en dosis mucho mayores que las recomendadas, o aquellos en los que las poblaciones examinadas tienen una ingesta adecuada de las vitaminas, no reportan los mismos resultados.^{31,32,34,35,37}

Un meta-análisis realizado por Miller y colaboradores (2005),⁴¹ reporta un aumento significativo del riesgo en todas las causas de muerte en los grupos que fueron suplementados con dosis mayores o iguales a 400 UI de vitamina E por día. Los investigadores estiman que el aumento en el riesgo de mortalidad puede comenzar con dosis de hasta 150 UI diarias.

Es importante destacar que la ingesta de 400 UI de vitamina E solo se puede alcanzar mediante la ingesta de suplementos vitamínicos. Se estima que un 11,3% de los estadounidenses podrían estar consumiendo o sobrepasando esta cantidad de la vitamina.⁴²

β -carotenos

Por su acción antioxidante, los β -carotenos han sido propuestos como agentes quimioprotectores. Diversos estudios observacionales reportan un menor riesgo de cáncer, particularmente con cáncer de pulmón, y una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares entre aquellas personas que consumidoras de dietas altas en β -carotenos y que presentan niveles elevados de esta vitamina en sangre.⁴³

Dos estudios diseñados para probar el efecto de los β -carotenos sobre la prevención de cáncer de pulmón encontraron un aumento en la incidencia y la mortalidad en hombres fumadores y expuestos al asbesto, hallaron además, que la vitamina no tiene efecto en la prevención de otros tipos de cáncer, como el cáncer gástrico, de mama, colorectal, pancreático y de próstata, así como la leucemia y el linfoma.^{32,35}

Actualmente, la suplementación con β -carotenos no es recomendada por ninguna guía alimentaria.⁴⁴ No existe evidencia científica que apoye la necesidad de recomendar el consumo de suplementos de β -carotenos a la población general. Existe suficiente evidencia para recomendar a los fumadores que eviten el uso de estos suplementos.¹

Ácido fólico

La deficiencia de ácido fólico se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer de colon y de estómago entre otros principalmente, por la función de la vitamina en la síntesis del ADN y la posterior metilación.⁴⁵

Se ha observado que el aporte adecuado de ácido fólico puede disminuir el riesgo de cáncer, especialmente en las personas que presentan deficiencia de la vitamina. Sin embargo, debido a que las células cancerosas tienen una tasa de crecimiento aumentada en comparación con el tejido normal, un exceso de ácido fólico proveniente por ejemplo, de la suplementación con esta vitamina, puede ser utilizado en la síntesis de ADN para la replicación de las mismas células cancerosas. Esto ha llevado al desarrollo de drogas antifolato utilizadas desde hace varias décadas en el tratamiento contra el cáncer. Por esta razón, diversos estudios apuntan a que la suplementación con ácido fólico, al promover el crecimiento celular, podría también aumentar el riesgo de padecer la enfermedad si existe una lesión preneoplásica.⁴⁶⁻⁴⁹

Por otro lado, la suplementación con ácido fólico puede precipitar la aparición de demencia debida a una deficiencia de vitamina B₁₂ en individuos asintomáticos, no solo porque “enmascara” la carencia de la vitamina, sino también porque disminuye su utilización en la síntesis de mielina en el sistema nervioso central, desviándola hacia la función hematopoyética.⁵⁰

Suplementos multivitamínicos

En un estudio realizado por Watkins y colaboradores (2000)⁵¹ en 1,063,023 adultos, para determinar la relación del uso de suplementos con el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y cáncer, se observó que consumieron suplementos multivitamínicos solos, o en combinación con suplementos de vitamina A, C o E aumentó el riesgo de muerte por cáncer entre los hombres fumadores. Por el contrario, en los hombres que nunca fumaron o habían dejado de fumar el riesgo de muerte por cáncer disminuyó, y no se observó ningún efecto significativo en las mujeres.

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, realizó un estudio denominado NIH-AARP Diet and Health Study, que incluyó 295,344 hombres, libres de cáncer al inicio del estudio, determinó que los individuos que usaron suplementos multivitamínicos más de siete veces, por semana, duplicaron el riesgo de muerte por cáncer de próstata comparado con el grupo que nunca usó estos suplementos.⁵²

Bjelakovich y colaboradores (2007),⁵³ luego de realizar un meta-análisis que incluyó 68 estudios randomizados con 232,606 participantes, determinaron que, con excepción del selenio, no existe evidencia convincente de que el uso de suplementos antioxidantes ejerza un efecto positivo sobre la mortalidad. Aún más, los datos sugieren que el uso de suplementos de β -carotenos, vitamina A y vitamina E aumentan el riesgo de muerte.

Los micronutrientes en los alimentos

El efecto protector de los micronutrientes de los alimentos sobre el riesgo de padecer enfermedades crónicas ha sido ampliamente aceptado.¹⁵ A pesar que tradicionalmente los estudios nutricionales se han centrado en los nutrientes o en alimentos o grupos de alimentos en particular, actualmente existe un creciente interés en el análisis de los patrones de alimentación que consideran la dieta como un todo.⁵⁴

En el estudio de las enfermeras y el estudio de profesionales en salud (Nurses' Health Study y Health Professional's Follow-up Study) ambos, realizados en los Estados Unidos, se observó que los participantes en el quintil más alto de consumo de frutas y vegetales presentaban un menor riesgo de padecer enfermedades crónicas comparados con aquellos ubicados en los quintiles inferiores. El consumo total de frutas y vegetales estaba inversamente asociado con el riesgo de enfermedad cardiovascular, no así con la incidencia de cáncer. Se encontró además, que el consumo de los vegetales de hojas verde están más fuertemente asociados a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular.⁵⁵

Heidemann y colaboradores (2008), analizaron el patrón de alimentación de 72,113 mujeres aparentemente sanas, identificando dos patrones principales: el que llamaron "patrón prudente", con un consumo elevado de frutas, vegetales, legumbres, pollo, pescado y cereales de grano entero; y un "patrón occidental", que reflejaba la ingesta frecuente de carnes rojas, carnes procesadas, cereales refinados, papas fritas, dulces y postres. Los investigadores determinaron que el patrón prudente se asocia con un 28% menos de riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y un 17% menos de riesgo de muerte por todas las causas.

Conclusión

La relación entre el consumo de frutas y vegetales y un menor riesgo de enfermedades crónicas ha sido siempre consistente. Sin embargo, el papel de los suplementos de multivitaminas y minerales en la prevención del estrés oxidativo relacionado con la patogénesis de estas enfermedades, no está del todo claro. Los resultados contradictorios entre los estudios epidemiológicos y los estudios clínicos pueden ser difíciles de interpretar. En busca de posibles explicaciones se debería considerar lo siguiente:

- La suplementación con vitaminas antioxidantes parece beneficiar a las poblaciones que están deficientes en estos compuestos, como se demostró en el estudio de Linxian, mientras que puede tener efectos perjudiciales en otros grupos, como en el caso de la suplementación con β -carotenos que podría aumentar el riesgo de cáncer de pulmón en los individuos fumadores o expuestos al asbesto. Otro ejemplo de esta misma situación es el del ácido fólico, el cual es de gran beneficio en la disminución del riesgo de cáncer en personas con deficiencia de esta vitamina, pero puede también tener efectos adversos en las personas con bajos niveles de vitamina B₁₂ o con lesiones precancerosas no diagnosticadas.^{10,46}
- El estrés oxidativo no solo juega un papel importante en la patogénesis de muchas enfermedades crónicas, sino que además ejerce funciones fisiológicas específicas, y al eliminar los radicales libres se podría estar interfiriendo con los mecanismos de defensa como la apoptosis, la fagocitosis y la detoxificación.⁵³
- Se ha sugerido además, que el consumo de suplementos antioxidantes, por lo general, está relacionado con estilos de vida saludable, y con una mayor ingesta de frutas y vegetales. Más importante aún, los micronutrientes en los alimentos, se presentan en mezclas complejas con otros componentes bioactivos, que podrían además estar ejerciendo un efecto sinérgico en la protección contra las enfermedades crónicas.³

Por el momento, dado que los resultados de los estudios en este campo son conflictivos y contradictorios, el Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos declara que la evidencia científica existente es insuficiente para promover o desestimular el uso de suplementos de vitaminas y minerales para la prevención de enfermedades crónicas.¹

Al tomar en consideración estas observaciones, queda en manos de los profesionales en salud y de las autoridades competentes, el monitorear, de manera sistemática, el uso de suplementos de vitaminas y minerales, y el promover el consumo de estos compuestos a través de una dieta variada, así como incentivar las investigaciones que permitan esclarecer la cantidad requerida de los micronutrientes para asegurar un estado de salud óptimo y para prevenir enfermedades crónicas.

Referencias

1. NIH. National Institute of Health State-of-the-Science Conference Statement: Multivitamin/Mineral Supplements and Chronic Disease Prevention. *Ann Intern Med.* 2006;145:372-385.
2. Shenkin A. Micronutrients in health and disease. Review. *Postgrad Med J.* 2006; 82:559-567.
3. Woodside J, McCall D, McGartland C, Young IS. Micronutrients: dietary intake v. supplement use. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2005; 64:543-553.

4. Kennedy G, Nantel G, Shetty P. The scourge of "hidden hunger": global dimensions of micronutrient deficiencies. *FNA/ANA*. 2003; 32:8-16.
5. Allen LH. Interventions for micronutrient deficiency control in developing countries: past, present and future. *J Nutr*. 2003;133:3875S-3878S.
6. UNICEF. 2004. Deficit Vitamínico & Mineral. Un informe sobre el progreso local. UNICEF New York. 39p.
7. Neumann CG. Symposium: Food-Based approaches to combating micronutrient deficiencies in children of developing countries. Background. *J Nutr*. 2007;137:1091-1092.
8. Ulate E. Duodécimo informe del Estado de la Nación en Desarrollo Humano Sostenible. Informe Final. Principales tendencias de la situación nutricional de la población de Costa Rica y su atención en el periodo 1996-2006. CONARE.
9. Ministerio de Salud. Memoria Institucional 2006-2007. San José, Costa Rica. 65p.
10. Greenwald P, Anderson D, Nelson SA, Taylor PR. Clinical trials of vitamin and mineral supplements for cancer prevention. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(suppl):313S-7S.
11. Lichtenstein, AH, Russell, RM. Essential Nutrients: Food or Supplements? Where should the emphasis be? *JAMA*. 2005; 294:351-358.
12. Bjelakovic G, Glud C. Surviving antioxidant supplements. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:742-743.
13. Huang HY, Caballero B, Chang S, Alberg AJ, Semba RD, Schneyer C, Wilson RF, Cheng TY, Barnes GPG, Bass EB. Multivitamin/Mineral Supplements and Prevention of Chronic Disease: Executive Summary. *Am J Clin Nutr*. 2006; 85(suppl):265S-8S.
14. Carballoso M, Sacristán M, Sena C, Bonfill X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2) CDBO 2141.
15. Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamin for Chronic Disease Prevention in Adults. Scientific Review. *JAMA*. 2002; 287:3116-3126.
16. Rock, CL. Multivitamin-multimineral supplements: who uses them? *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(suppl):277-9S.
17. Murphy SP, White KK, Park SY, Sharma S. Multivitamin-multimineral supplements' effect on total nutrient intake. *Am J Nutr*. 2007; 85(suppl):280S-4S.
18. Block G, Jensen C, Norkus EP, Dalvi TB, Wong LG, McManus JF, Hudes ML. Usage patterns, health, and nutritional status of long-term multiple dietary supplement users: a cross-sectional study. *Nutrition Journal*. 2007; 6:30-41.
19. Lee Y, Mitchell DC, Smiciklas-Wright H, Birch LL. 2002. Maternal Influence on 5 to 7 year-old Girls' Intake of Multivitamin-Mineral Supplements. *Pediatrics*. 2002;109(3):E46.
20. Kim SH, Keen CL. Vitamin and mineral supplement use among children attending elementary schools in Korea: a survey of eating habits and dietary consequences. *Nutrition Research*. 2001;433-448.
21. Touvier M, Kesse E, Volatier JL, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dietary and cancer-related behaviors of vitamin/mineral dietary supplements users in a large cohort of French women. *Eur J Nutr*. 2006;45:205-214.
22. Reedy J, Haines PS, Campbell MK. Differences in fruit and vegetable intake among categories of dietary supplement users. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:1749-1756.
23. McNaughton SA, Mishra GD, Paul AA, Prynne CY, Wadsworth MEJ. Supplement use is associated with health status and health-related behaviors in the 1946 British Birth Cohort. *J Nutr*. 2005;135:1782-1789.
24. Traber MG. Heart disease and single-vitamin supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(suppl):293S-9S.
25. Huang HY, Caballero B, Chang S, Alberg AJ, Semba RD, Schneyer C, Wilson RF, Cheng TY, Vassy J, Prokopowicz G, Barnes GJ, Bass EB. The Efficacy and Safety of Multivitamin and Mineral Supplements Use To Prevent Cancer and Chronic Disease in Adults: A Systematic Review for a National Institute of Health-State-of-the-Science Conference. *Ann Intern Med*. 2006;145:372-385.
26. Brigelius-Flohé R, Kelly FJ, Salonen JT, Neuzil J, Zing JM, Azzi A. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:703-16.
27. Thompson MJ, Puntmann V, Kaski JC. Atherosclerosis and oxidative stress: the end of the road for antioxidant vitamin treatment? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21: 195-210.
28. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 1993;328:1450-1456.
29. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*. 1993;328:1444-1449.
30. Stephens NG, Parson A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ, Brown MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. 1996;347:781-86.
31. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, Heinonen OP. 1997.
32. Beta Carotene Cancer Prevention Study Group The Alpha Tocopherol. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*. 1994;330:1029-1035.
33. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Zheng SF, Gail M, Li GY, Yu Y, Liu B, Tangrea J, Sun Y, Liu F, Fraumeni JF, Zhang YH, Li B. Nutritional Intervention Trial in Linxian, China: Supplementation with Specific Vitamin/Mineral Combination, Cancer Incidence, and Disease-Specific Mortality in the General Population. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 18:1483-1491.
34. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. 2000. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; 342:154-60.
35. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meysken FL Jr, Valanis B, Williams JH Jr, Barnhart S, Cherniack MG, Brodtkin CA, Hammar S. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88:1550-9.
36. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briancon S. A randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2335-2342.
37. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. 2005. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized control trial. *JAMA*. 2005; 294:56-65.
38. Booth SL, Golly I, Scheck JM, Roubenoff R, Dall GE, Hamada K, Blumberg JB. Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80:143-8.
39. Kris-Etherton PM, Lichtenstein AH, Howard BV, Steinberg D, Witztum JL; Nutrition Committee of the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004; 110:637-41.
40. Gibbson RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania P, Douglas J, Ferguson TB Jr, Fihn S, Fraker T, Gardin J, O'Rourke R, Pasternak R, Williams S, Alpert J, Antman E, Hiratzka L, Fuster V, Faxon D, Gregoratos G, Jacobs A, Smith, S. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina- summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2003; 107:149-158.
41. Miller ER, Pator-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*. 2004; 142:37-46.

42. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. Brief communication: The prevalence of high intake of vitamin E from the use of supplements among US adults. *Ann Intern Med.* 2005; 143:116-120.
43. Prendice RL. Clinical trials and observational studies to assess the chronic disease benefits and risks of multivitamin-multimineral supplements. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(suppl):308S-13S.
44. Tatsioni A, Bonitsis NG, Ioannidis JP. Persistence of contradicted claims in literature. *JAMA.* 2007; 298:2517-2526.
45. Wald NJ, Oakley GP. Should folic acid fortification be mandatory? Yes. *BMJ.* 2007; 334:1252.
46. Johnston RB. Will increasing folic acid in fortified grain products further reduce neural tube defects without causing harm? Consideration of the evidence. *Pediatr Res.* 2008; 63:2-8.
47. Ulrich CM. 2007. Folate and cancer prevention: a closer look at a complex picture. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:271-3.
48. Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G, Rosenberg IH. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may illuminate important biological principles: A hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:1325-9.
49. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, et al. Polyp Prevention Study Group. Folic acid for the prevention of Colorectal Adenoma. *JAMA.* 2007; 297:2351-2359.
50. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol.* 2005; 62:641-645.
51. Watkins ML, Erickson JD, Thun MJ, Mulinare J, Heath CW. Multivitamin use and mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol.* 2000; 152:149-62.
52. Lawson KA, Wright ME, Subar A, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:754-64.
53. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and Meta-analysis. *JAMA.* 2007; 297:842-857.
54. Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation.* 2008;118:230-237.
55. Hung HC, Joshipura KJ, Jiang R, Hu FB, Hunter D, Smith-Warner SA, Colditz GA, Rosner B, Spiegelman D, Willett WC. Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *Natl Cancer Inst.* 2004; 96:1577-84.