

## Vitaminas

### Caso clínico

N. P. es un paciente varón de 53 años, fumador de aproximadamente 10 cigarrillos por día desde hace 30 años. Ha logrado que su médico de cabecera, un residente de 3er año, le solicitara en algunas oportunidades una radiografía de tórax, a pesar de haberle explicado en varias ocasiones que este método no es efectivo como método de rastreo de cáncer de pulmón. En su última consulta le comenta que ha encontrado en Internet información sobre el beneficio de ingerir un suplemento de "vitaminas y antioxidantes" para la prevención del cáncer de pulmón y de la enfermedad coronaria.

El residente le comenta que no cree que esos suplementos sean protectores, pero que va a buscar información seria al respecto y van a hablar de eso en la próxima consulta.

### Preguntas que generó el paciente:

- 1) Los suplementos vitamínicos o antioxidantes, ¿reducen la incidencia de cáncer de pulmón o enfermedad coronaria en pacientes fumadores?
- 2) Los suplementos vitamínicos o antioxidantes, ¿reducen la mortalidad por cualquier causa en pacientes fumadores?
- 3) Los suplementos vitamínicos o antioxidantes, ¿reducen la incidencia de cáncer de pulmón o enfermedad coronaria en la población general?

### Búsqueda bibliográfica en Medline (solo disponible en idioma inglés). Se accedió a Medline por Internet, a través de Healthgate ([www.healthgate.com](http://www.healthgate.com))

Se realizó la búsqueda utilizando como palabras "clave" "(vitamin or antioxidant)" and "(cardiovascular disease or lung cancer)" en el título, entre 1990 y 1998. Se limitó la búsqueda a ensayos clínicos randomizados y controlados doble ciego ya que la pregunta se refería a un tema de terapéutica. Esta estrategia permitió encontrar 9 artículos, dos de los cuales se encontraban disponibles en la biblioteca del hospital, e incluían una gran cantidad de pacientes cada uno. Al buscar los textos completos se encontró en las referencias de uno de ellos, la cita de un tercer artículo que nos pareció igualmente relevante.

Al analizar los artículos utilizando guías sobre evaluación crítica de literatura (terapéutica / prevención), los tres mostraron tener una excelente validez interna.

### Las vitaminas y la prevención de cáncer y enfermedad coronaria:

Varios estudios observacionales han aportado evidencia substancial y consistente sobre el beneficio del consumo de alimentos ricos en vitaminas y antioxidantes (frutas y vegetales) para la prevención de cáncer de pulmón y enfermedad coronaria.

Existe evidencia epidemiológica que sugiere fuertemente la relación entre los componentes de la dieta y el riesgo de padecer determinados cánceres. En general, las frutas y los vegetales, la fibra dietaria y ciertos micronutrientes parecen proteger de ciertos cánceres mientras que las grasas, el exceso de calorías y

el alcohol parecen favorecer su aparición. Sin embargo el hecho de que los datos no son consistentes en todos los estudios, sugiere la posibilidad de que otros factores contribuyan a estos efectos. Los alimentos son complejos en su composición por lo que todos sus componentes son difíciles de medir. Las diferencias genéticas entre individuos también podría explicar la inconsistencia de los resultados de los estudios.

Estudios epidemiológicos muestran una relación directa entre el consumo total de grasas y el mayor riesgo de padecer cáncer de mama, colorectal y próstata. Estudios en inmigrantes demuestran que los cambios hacia una dieta "occidental" en oriundos de países asiáticos aumenta la incidencia de cáncer.

La posibilidad de realizar quimioprevención es una línea de trabajo relativamente nueva para la prevención primaria del cáncer. El concepto de quimioprevención se basa en datos epidemiológicos y experimentales que muestran en las últimas dos décadas que indican que ciertos compuestos podrían influir en la carcinogénesis de ciertos tumores como los cánceres de colon, pulmón, esófago, mama y estómago. El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos ha comenzado en los años 80 un programa de quimioprevención que incluye aproximadamente 60 estudios en progreso que intentan demostrar efecto protector contra el cáncer de por lo menos 25 sustancias. La realización de estos estudios está íntimamente ligada con las investigaciones en alimentación y cáncer.

Actualmente están en marcha diversos estudios randomizados y controlados que intentan demostrar la eficacia de sustancias que prevendrían ciertas neoplasias.

El Estudio "Women's Health Initiative" evalúa el efecto de una dieta pobre en grasas y rica en vegetales, terapia de reemplazo hormonal y calcio más vitamina D en la prevención del cáncer, la osteoporosis y la cardiopatía isquémica en 63.000 mujeres.

El estudio "Linxian" determinará si la ingesta de suplementos vitamínicos reduce la mortalidad por cáncer de esófago en poblaciones de alta prevalencia.

El "Women's Health study" evaluará los beneficios de la vitamina E en la prevención del cáncer y la enfermedad coronaria en mujeres saludables. Se suspendió el empleo de betacaroteno a la luz de los resultados del CARET (ver luego).

Están en marcha también estudios con tamoxifeno para prevención del cáncer de mama y de finasteride para el cáncer de próstata.

Sobre la base de creencias populares basadas en estudios "in vitro" o que evaluaron resultados intermedios\* se atribuyó a los suplementos vitamínicos una acción protectora frente a los radicales libres que dañarían el ADN. Las sustancias a las cuales se atribuyeron efectos protectores frente al cáncer y otras enfermedades son: el beta caroteno (provitamina A), alfatocoferol (vitamina E) y retinol (vitamina A).

Hasta la publicación de estos artículos, a partir de 1994, no existían ensayos clínicos controlados de gran envergadura y buen diseño que hubieran intentado demostrar el efecto protec-

tor en estudios randomizados, controlados y doble ciego.

#### Resumen de los trabajos encontrados:

1) Estudio ATBC – The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. Este trabajo finlandés publicado en el New England Journal of Medicine en 1994 contó con la participación de 29.000 hombres fumadores quienes durante 5 a 8 años recibieron una combinación de vitamina E y beta caroteno o placebo según randomización a doble ciego.

Durante el seguimiento, se detectó un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en el grupo que recibió beta caroteno (RR 1.18: IC 95 % 1.03 – 1.36). Lo mismo sucedió con la mortalidad global (RR 1.08: IC 95 % 1.0 – 1.16).

2) Estudio CARET – Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease.

En 1996 se publicó este estudio multicéntrico que involucró a más de 18.000 hombres y mujeres con riesgo aumentado de cáncer de pulmón (tabaquistas, ex-tabaquistas y trabajadores expuestos a asbesto).

Este estudio fue interrumpido 21 meses antes de lo planeado por sugerencia de su comité de seguridad, quien frente a la tendencia que demostraban los resultados parciales y luego de la publicación del estudio ATBC, decidió que había poca probabilidad de que la intervención arrojara resultados protectores, arriesgando una probabilidad mayor de efectos adversos.

Al cabo de 6 años de seguimiento la incidencia de cáncer de pulmón fue mayor en el grupo tratado con vitaminas (RR 1.28: IC 95 % 1.04 – 1.57). La mortalidad global siguió un patrón similar, fue mayor en el grupo con tratamiento activo (RR 1.17: IC 95 % 1.03 – 1.33). Las muertes por enfermedad cardiovascular también fueron mayores en el grupo de tratamiento activo (RR 1.26: IC 95 % 0.99 – 1.61).

3) Estudio de los "Médicos" (Physicians' Health Study) – Lack of effect of long term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasm and cardiovascular disease.

Publicado en el mismo número del New England que el CARET, este trabajo incorporó a más de 22.000 médicos varones de los EE.UU., fumadores y no fumadores. Se les administró en forma ciega un suplemento de beta-caroteno en días alternos duran-

te 12 años.

Este estudio no mostró diferencias significativas en la incidencia de neoplasias malignas, eventos cardiovasculares y mortalidad global, entre el grupo control y el de tratamiento activo, ni entre los subgrupos de fumadores y no fumadores.

#### Conclusión

Existe buen grado de evidencia proveniente de estudios randomizados, controlados y doble ciegos (evidencia grado I), para afirmar que la suplementación con vitamina A, E o beta-caroteno en fumadores y la población general, no reduce la morbi-mortalidad global, ni la morbi mortalidad asociada al cáncer o a las enfermedades cardiovasculares. Existen dos estudios que muestran la probabilidad de que inclusive haya un aumento del riesgo de padecer estas patologías en fumadores con la suplementación.

Estos trabajos demuestran que no contamos con evidencia que avale el suplemento con polivitamínicos y antioxidantes a nuestros pacientes.

En ocasiones, ante la insistencia de los pacientes, uno los prescribe pensando que a lo sumo "no les provoca daño"; sin embargo a la luz de estos estudios tampoco estamos en condiciones de afirmar que las vitaminas son inofensivas.

Si bien la evidencia a favor de una dieta rica en vegetales, granos y fibras para prevenir el cáncer es controvertida, su prescripción carece de efectos adversos serios, no implica gastar dinero en medicamentos y no "medicaliza" a un paciente que viene a nuestro consultorio para realizar estrategias de prevención. De manera que, con la evidencia que contamos hasta el momento, podríamos recomendar dietas ricas en vegetales y fibras. De todos modos, debemos estar atentos ya que al haber numerosos ensayos clínicos en marcha, estas recomendaciones podrían alterarse.

En el próximo número de Evidencia, se comentará un estudio de cohortes que observó una tendencia a la disminución de la incidencia de cáncer colorectal en mujeres que recibieron suplementos de ácido fólico. Este hallazgo no se contradice con lo expuesto con relación a antioxidantes debido a que el suplemento recibido por estas mujeres fue de ácido fólico, la tendencia se observa a muy largo plazo y los datos provienen de un estudio de cohortes con un grado de evidencia menor que los estudios experimentales comentados.

\*Ver Glosario

#### Dr. Sebastián Fernández

Presidente

Unidad de Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

#### Dr. Alejandro López Osornio

Becario de Iniciación

Unidad de Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.