

Vitamina E: un tema siempre presente, nunca concluido

GABRIELA A. BERG¹

El estudio de las funciones fisiológicas de la vitamina E comenzó hace más de cien años y ha generado cientos de trabajos científicos; sin embargo, aún hay muchos aspectos de sus acciones que permanecen poco claros. (1) Por su capacidad de atrapar radicales libres y en virtud de sus propiedades antioxidantes se ha considerado que tendría un papel relevante en la prevención de la carcinogénesis y la aterosclerosis. (2)

El trabajo de Llorens y colaboradores (3) que se publica en este número de la *Revista* evalúa el efecto de la vitamina E sobre el estrés oxidativo en un modelo aterogénico en animales, consecuencia de un estado de hiperfibrinogenemia. Los autores demuestran que en ratas con hiperfibrinogenemia la suplementación con vitamina E aumenta los niveles de óxido nítrico (NO), de la enzima superóxido dismutasa (SOD) y promueve una recuperación de la denudación endotelial y disminución del engrosamiento intimal. Su conclusión final es que la vitamina E actuaría deteniendo la reacción en cadena iniciada por los radicales libres y en consecuencia disminuiría el anión superóxido, estimulando de esta manera un incremento en la biodisponibilidad del NO y normalizando las concentraciones de fibrinógeno plasmático.

El posible papel de la vitamina E en la prevención de la enfermedad cardiovascular fue propuesto originalmente por Gey (4) en la "hipótesis antioxidante de la aterosclerosis". Esta hipótesis considera el efecto del desequilibrio entre sustancias prooxidantes y antioxidantes en el estrés oxidativo asociado con distintos procesos patológicos. (2, 5) Esta teoría en su momento se complementó perfectamente con las ya existentes hipótesis de Steinberg, referida al papel de la LDL y su oxidación en el subendotelio (6), de Ross sobre la interacción celular en respuesta a la inflamación (7) y de Jackson que describe la respuesta de las citocinas en el proceso inflamatorio arterial. (8)

Lo que llamamos vitamina E es en realidad un grupo de ocho complejos liposolubles, llamados α , β , γ y δ -tocoferoles y α , β , γ y δ -tocotrienoles. Las formas comerciales de vitamina E contienen el RRR- α -tocoferol natural y el α -tocoferol sintético, o bien una mezcla de ambos. Los diferentes complejos de vitamina E tienen distinta biodisponibilidad, son transportados en el plasma por las lipoproteínas HDL y LDL formando

complejos con ellas y las protegen de la peroxidación por parte de los radicales libres. (9) A nivel molecular, el papel central de la vitamina E es la protección contra la peroxidación lipídica, papel que ejerce a través de su función de dador de hidrógeno a los radicales lipoperóxidos. Una de las principales acciones de la vitamina E resulta entonces en la protección a la oxidación de la LDL, paso indiscutible en el inicio del proceso aterosclerótico. Más allá de esta función, más recientemente y a través de estudios básicos, también se asocia a la vitamina E con la disminución del proceso aterosclerótico por inhibición en la proliferación de las células musculares lisas, el mantenimiento de una función endotelial normal, la disminución en los niveles de moléculas de adhesión solubles, inhibición en la secreción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). (10) Esta última función es mediada en parte a través de la mayor biodisponibilidad de NO, el cual suprime la expresión de numerosos genes de moléculas proinflamatorias. También se describió la acción de la vitamina E en la inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y de la agregación plaquetaria. (9) Asimismo, hay trabajos que la asocian con la regulación de la síntesis y la expresión de enzimas relacionadas con la síntesis del colesterol (hidroxi-metil-glutaril-CoA reductasa), fosfolipasas, ciclooxigenasas y con los receptores de LDL.

A pesar de la extensa evidencia científica en relación con las múltiples acciones antiaterogénicas de la vitamina E, existe una verdadera discrepancia entre estas acciones y los resultados de los mayores estudios clínicos de prevención primaria y secundaria, en muchos de los cuales si bien se observó una disminución en los biomarcadores asociados con riesgo cardiovascular, no se verificó una disminución en la mortalidad.

Por un lado, la mayoría de los estudios observacionales describen una asociación negativa entre el consumo de vitamina E (ya sea a partir de la dieta o por medio de suplementos dietéticos) y eventos (fatales o no fatales) de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio y/o accidente cerebrovascular). Diferentes metaanálisis realizados a partir de los principales estudios observacionales han demostrado que luego

¹ Doctora de la Universidad de Buenos Aires

Profesora Adjunta e Investigadora del Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas del Departamento de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA

de ajustar los resultados por distintas variables (edad, consumo energético) se verifica una incidencia menor de enfermedad coronaria a mayores dosis de vitamina E. (11) Con ajustes más estrictos, la asociación sólo es significativa para las mujeres. (12) Por otro lado, la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados no confirmaron un efecto protector de la suplementación de vitamina E sobre la enfermedad cardiovascular, si bien en algunos ensayos tanto de prevención primaria como secundaria se ha comunicado una reducción de riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes tratados durante períodos prolongados y con dosis altas de vitamina E.

¿A qué se atribuye la inconsistencia entre la evidencia de los estudios de cohorte y los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados? Parte de estas discrepancias surgen de las distintas formas de administración de la vitamina (a partir de los alimentos, suplementos dietéticos, formas farmacéuticas), distintas formas de informar el consumo (encuestas autoadministradas, cocción de los alimentos), distintos tiempos de tratamiento. Además, no debe ignorarse el hecho de que el metabolismo de la vitamina E está íntimamente asociado al de las lipoproteínas y, sin embargo, la mayoría de los estudios prospectivos no han evaluado el perfil lipídico-lipoproteico en los pacientes. Otro factor de importancia relevante es que en el organismo se produce una interacción importante entre distintos agentes antioxidantes, sinergismo que en muchos estudios no se ha considerado. Tampoco se han tenido en cuenta variaciones estacionales en el consumo, variaciones en el tratamiento de las muestras de suero para la evaluación de la concentración plasmática de α -tocoferol o la diferente biodisponibilidad de las variantes moleculares de vitamina E que constituyen las formas farmacéuticas.

Pero por sobre todas estas limitaciones surge el concepto de que la acción de las sustancias antioxidantes se manifiesta fundamentalmente en estadios tempranos de la enfermedad cardiovascular; de hecho, se han comunicado diferencias en el efecto protector entre individuos jóvenes con respecto a mayores. (13) Sin embargo, la mayoría de los estudios hasta el momento han incluido individuos de edad mediana y mayores. Es importante considerar que un estado prooxidante, con alta producción de ERO se asocia fundamentalmente con el inicio del proceso aterosclerótico más que con el proceso culminante de infarto o accidente cerebrovascular, que son los eventos anali-

zados en la mayoría de los estudios observacionales y clínicos aleatorizados. El trabajo de Llorens y colaboradores (3) hace hincapié en estas acciones protectoras de la vitamina E en los estadios iniciales del proceso aterosclerótico, asociado con un fenómeno inflamatorio. Muchos estudios que incluyeron pacientes sin evidencias de estrés oxidativo pueden haber diluido los resultados beneficiosos de esta terapia. Estudios a más largo plazo, que incluyan poblaciones con bajo estrés oxidativo y/o inflamación y con determinaciones como las presentadas en el trabajo que se comenta, permitirían una evaluación más precisa de los beneficios de la terapia con vitamina E.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galli F, Azzi A. Present trends in vitamin E research. *Biofactors* 2010;36:33-42.
2. Institute of Medicine. National Academy of Science, Food and Nutrition Board, Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. National Academy Press. Washington DC, USA. 2000.
3. Llorens C, Báez MC, Tarán M, Campana V, Fonseca I, Oyola E y col. Papel antioxidante de la vitamina E en la aterogénesis inducida por hiperfibrinogenemia. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:405-10.
4. Gey KF. Ten-year retrospective on the antioxidant hypothesis of arteriosclerosis: Threshold plasma levels of antioxidant micronutrients related to minimum cardiovascular risk. *J Nutr Biochem* 1995;6:206-36.
5. Kaul N, Devaraj S, Jialal I. Alpha-tocopherol and atherosclerosis. *Exp Biol (Maywood)* 2001;226:5-12.
6. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
7. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138:S419-20.
8. Jackson RL, Ku G, Thomas CE. Antioxidants: a biological defense mechanism for the prevention of atherosclerosis. *Med Res Rev* 1993;13:161-82.
9. Kirmizis D, Chatzidimitriou D. Antiatherogenic effects of vitamin E: the search for the Holy Grail. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:767-74.
10. Devaraj S, Jialal I. Alpha-tocopherol decreases tumor necrosis factor- α mRNA and protein from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase. *Free Radic Biol Med* 2005;38:1212-20.
11. Cordero Z, Drogan D, Weikert C, Boeing H. Vitamin E and risk of cardiovascular diseases: a review of epidemiologic and clinical trial studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:420-40.
12. Knekt P, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE, et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1508-20.
13. Schutte AE, Huisman HW, Oosthuizen W, van Rooyen JM, Jerling JC. Cardiovascular effects of oral supplementation of vitamin C, E and folic acid in young healthy males. *Int J Vitam Nutr Res* 2004;74:285-93.