

RESEÑA ANALÍTICA

Oxidación de las LDL (lipoproteínas de baja densidad) y su relación con la patogénesis de la aterosclerosis

Yohani Pérez Guerra.

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y Calle 158, Playa, Ciudad de La Habana, Apartado 6414, Cuba. Correo electrónico: cpn@cnic.edu.cu

Recibido: 21 de julio de 2006. Aceptado: 12 de octubre de 2006.

Palabras clave: oxidación de las LDL, aterosclerosis, antioxidantes, aterogénesis.
Key words: LDL oxidation, atherosclerosis, antioxidants, atherogenesis.

RESUMEN. La arteriosclerosis es el endurecimiento de las arterias, una enfermedad común de los vasos sanguíneos principales que se caracteriza por franjas de grasa a lo largo de las paredes arteriales y depósitos de colesterol y calcio. La aterosclerosis suele transcurrir sin síntomas durante años hasta que ocurre la trombosis, causa fundamental de las enfermedades coronarias, cerebro vasculares y arteriales periféricas, provocando, anginas inestables, infarto del miocardio y muerte súbita. La hipótesis oxidativa de la aterogénesis, propuesta inicialmente por Steinberg en 1989 y el papel de los micronutrientes de la dieta como las vitaminas antioxidantes en prevenir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), han constituido un atractivo desafío en las investigaciones actuales por sus implicaciones en la medicina preventiva. En los últimos años la hipótesis de que los antioxidantes que inhiban la oxidación de las LDL puedan reducir la incidencia de eventos coronarios, ha creado nuevas interrogantes, ya que se han realizado estudios aleatorizados contra placebo y se han obtenido resultados a favor y en contra. Además, se han realizado diversos estudios con vitaminas antioxidantes en humanos que han sugerido que estas sustancias pueden reducir la incidencia de arteriosclerosis y sus complicaciones. Sin embargo, los resultados no han sido homogéneos y en algunos ensayos la adición de vitaminas antioxidantes a la dieta no demostró ser beneficiosa en ningún sentido. Los beneficios aportados por el consumo de antioxidantes sobre la reducción del riesgo a padecer enfermedades de diferentes etiologías tales como enfermedades vasculares o cáncer, no se encuentra sustentado con evidencias provenientes de estudios de prevención de eventos. Diferentes argumentos tratan de explicar los resultados negativos obtenidos en estudios que en su totalidad alcanzan mas de 30 000 pacientes. Por otra parte, referencias aisladas y su propio modo de acción hace pensar que su utilidad es cierta. La dilucidación de esta polémica continúa y se necesitan más evidencias para sustentar el beneficio de su consumo.

ABSTRACT. Atherosclerosis is the hardening of arteries, one disease common of the principal blood vessel that it is characterized by fat fringes along artery walls and reservoir of cholesterol and calcium. Atherosclerosis generally elapses without symptom during years until the thrombosis occurs which constitutes the main cause of coronary diseases, brain vascular and arteries peripheral, promoting, unstable anginas, myocardium infarct and sudden death. The oxidative hypothesis of the atherogenesis proposed initially by Steinberg in 1989 and the role of micronutrients of diet as antioxidants vitamins in preventing LDL oxidation has constituted an attractive challenge in the current researches for their implications in the preventive medicine. In the last years the hypothesis about the antioxidants that inhibit the LDL oxidation could reduce the incidence of event coronaries have created new questions, since randomized studies against placebo have been performed and positive and negative results have been obtained. Moreover, several studies have been carried out with antioxidant vitamins in human suggesting that these substances could reduce the incidence of

atherosclerosis and their complications. However, the results have not been homogeneous and in some trials the addition of antioxidant vitamins in the diet didn't demonstrate to be beneficial in any sense. The benefits supplied for the antioxidant consumption on the reduction of the risk for suffering diseases of different etiologies such as vascular and cancer diseases didn't find sustained evidences of the event prevention studies. Different arguments try to explain the negative result obtained in studies that in its totality achieved in more than 30 000 patients. On the other hand, isolated references and their own mode of action indicate that their utility is certain. To elucidate this polemic it is necessary obtaining more evidences to sustain the benefits of their consume.

INTRODUCCIÓN

La arteriosclerosis es el endurecimiento de las arterias, una enfermedad común de los vasos sanguíneos principales que se caracteriza por franjas de grasa a lo largo de las paredes arteriales y depósitos de colesterol y calcio.¹ La aterosclerosis suele transcurrir sin síntomas durante años hasta que ocurre la trombosis, causa fundamental de las enfermedades coronarias, cerebro vasculares y arteriales periféricas, provocando, anginas inestables, infarto del miocardio y muerte súbita. Los principales factores de riesgo ateroscлерótico son la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes mellitus, la edad y los antecedentes familiares de enfermedades ateroscлерóticas.

Han sido citados otros indicadores relacionados con la aterosclerosis como: elevadas concentraciones de fibrinógeno, homocisteína y proteína C reactiva, así como cambios estructurales en las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Estudios realizados apoyan cada vez más fuertemente la hipótesis, de que las partículas de LDL oxidadas median la aterogénesis.²⁻⁵ La hipótesis oxidativa de la aterogénesis, propuesta inicialmente por Steinberg (1989)⁶ y el papel de los micronutrientes de la dieta como las vitaminas antioxidantes en prevenir la oxidación de las LDL, han constituido un atractivo desafío en las investigaciones actuales por sus implicaciones en la medicina preventiva.

OXIDACIÓN DE LAS LDL

Desde hace algunos años, gran cantidad de evidencias experimentales se han acumulado atribuyendo a los radicales libres y especialmente, a la peroxidación lipídica, un papel preponderante en la patogénesis de la aterosclerosis, debido a que las modificaciones estructurales que experimentan las LDL tras la acción oxidante de los radicales libres, pueden incrementar marcadamente sus características aterogénicas.⁷ Los radicales libres son especies químicas que contienen en su orbital externo un electrón no apareado, lo cual les confiere una elevada reactividad. De esta forma, los radicales pueden oxi-

dar y dañar moléculas biológicas esenciales, tales como ácidos grasos poliinsaturados, DNA, proteínas y carbohidratos, conduciendo a un daño en el funcionamiento celular que conduce a la muerte. Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) presentes en las LDL son especialmente sensibles a la oxidación. Su peroxidación lipídica presenta las mismas características generales descritas en los procesos oxidantes que ocurren en los lípidos de las membranas.^{8,9} Así, la cadena de reacciones puede iniciarse con la sustracción de un electrón de uno de los AGPI presentes en las LDL, lo cual origina un hidroperóxido lipídico o un peróxido de hidrógeno lipídico que puede descomponerse, en presencia de iones metálicos, en un radical alcóxido o peróxido o en el radical hidroxilo, respectivamente. Una vez formado el radical puede reaccionar rápidamente con el oxígeno molecular, produciendo un radical peróxido lipídico, quien puede a su vez, sustraer otro electrón de un AGPI adyacente formando nuevamente otro radical lipídico. De este modo, la cadena de reacciones no termina, de modo tal que todos los AGPI presentes en las LDL pueden llegar a convertirse en radicales lipídicos (Fig. 1). Sin embargo, la magnitud de estas reacciones puede estar limitada por diferentes factores, entre los que se encuentra el contenido de antioxidantes de las LDL.^{10,11}

Los productos finales de la peroxidación lipídica son el malondialdehído derivado del ácido malónico (MDA), el 4-hidroxinonenal (4-HN) y otros aldehídos,¹² los cuales son los responsables en última instancia, de la modificación oxidativa de la apo B-100. De este modo, se ha demostrado que los aldehídos tóxicos generados durante la peroxidación modifican estructuralmente a la apo B-100, enlazándose mediante enlaces covalentes con los grupos amino libres de la lisina e incrementando la carga superficial negativa de las lipoproteínas.¹³ Ha sido demostrado además, que los peróxidos lipídicos pueden atacar directamente la apo B generando fragmentos, a partir de la apoproteína intacta, reconocibles por macrófagos.¹²

El comportamiento cinético de formación de dienos conjugados muestra tres fases diferentes y perfectamente identificables (Fig. 2): una primera denominada fase de latencia en la que la densidad óptica experimenta solo ligeros incrementos, una segunda en la que la absorbancia aumenta rápidamente hasta un valor máximo denominado fase de progresión y la tercera o fase de descomposición, en la que después de alcanzado el valor máximo comienza una lenta disminución de la absorbancia a causa de la transformación de los dienos en aldehídos. El tiempo de latencia ($t_{lat.}$) para el inicio de la oxidación se determina a

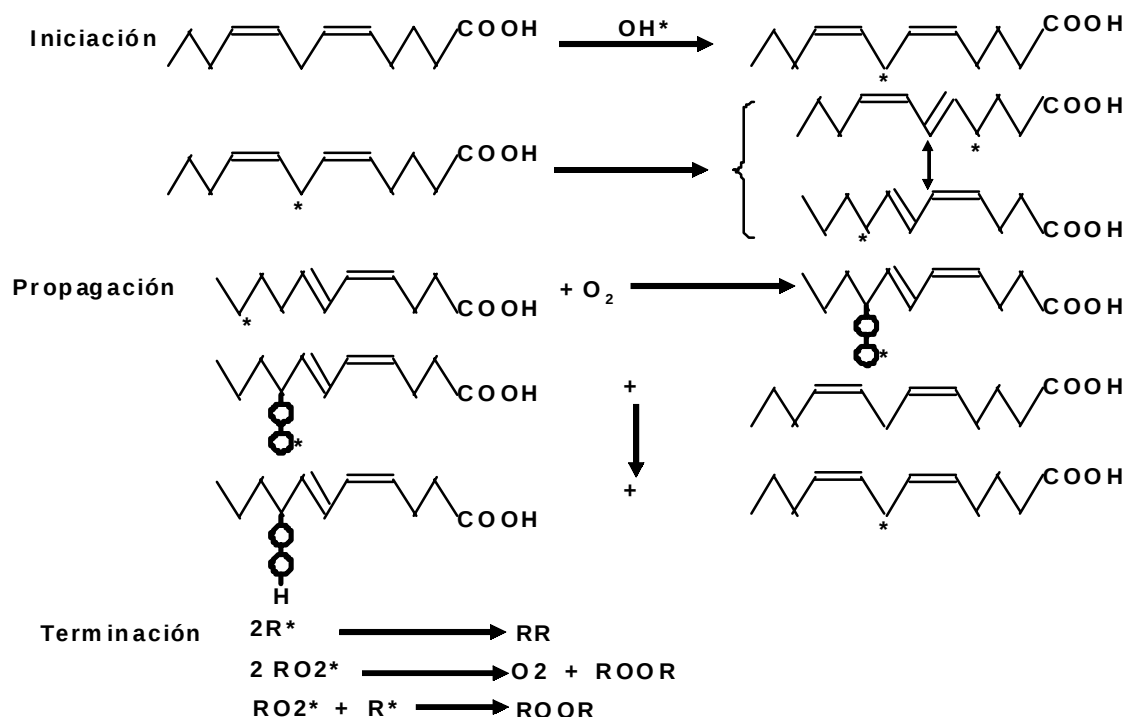


Fig. 1. Esquema del mecanismo de la peroxidación lipídica.

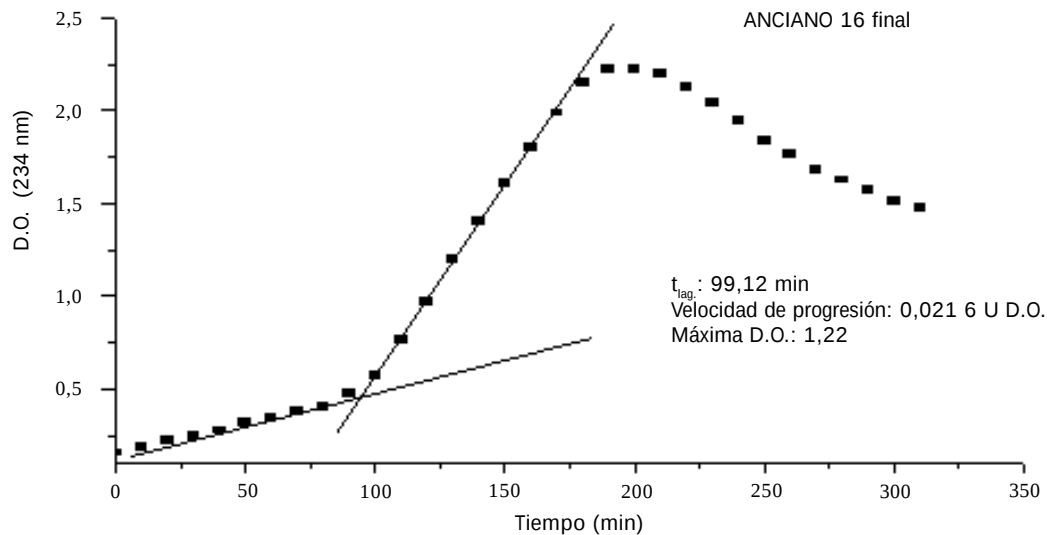


Fig. 2. Representación de la cinética de formación de dienos conjugados de las LDL en el proceso de peroxidación lipídica.

partir de intercepto de la tangente de la primera fase (fase lenta) con la tangente de la segunda fase (fase de progresión) y la velocidad máxima de generación de dienos en la fase de progresión (velocidad de progresión) se determina a partir de la tangente de la segunda fase.

Diferentes mecanismos podrían conducir a la oxidación de las LDL. Uno de ellos sería por medio de la enzima mieloperoxidasa que se expresa en los macrófagos presentes en las lesiones ateroscleróticas.¹⁴ Otro sería la glicosilación, ya que la glucosa promovería la oxidación acelerada de las LDL.¹⁴ Diversos estudios han sugerido que la oxidación enzimática de las LDL puede producirse *in vivo* por su interacción con la pared arterial¹⁵ de células de la sangre,¹⁶ constituyentes plasmáticos¹⁷ y componentes de la matriz de la pared arterial¹⁸ los cuales pueden a través de diferentes enzimas, hidrolizar los ésteres de colesterol, fosfoglicé-

ridos y triacilglicéridos dando lugar a nuevos productos. También la presencia de lipoxigenasas expresada en los macrófagos puede conducir a la formación de hidroperóxidos a partir de los ácidos grasos de las LDL, conduciendo a su oxidación. Por otra parte, la presencia de colesterol oxidasas plasmáticas pueden generar LDL enriquecidas con productos del colesterol oxidado.⁷ Se conoce la existencia de distintas etapas en el proceso de oxidación de las LDL, en el que se genera una forma intermedia, biológicamente activa, constituida por una pequeña fracción de fosfoglicéridos oxidados, que se conoce con el nombre de LDL mínimamente oxidada (MM-LDL).¹⁹ La oxidación de las MM-LDL hasta una forma reconocida por los receptores atrapadores (*scavenger*) de los macrófagos, es un paso regulador de la formación de células espumosas. El grado de oxidación de las LDL resultaría del balance entre las propie-

dades oxidantes y las antioxidantes de la pared arterial.¹⁴ Ambas LDL oxidadas presentan características aterogénicas, las MM-LDL producen una respuesta inflamatoria por activación de factores nucleares, apoptosis, estimulación de la coagulación, inducción de la peroxidación masiva en las lesiones e inhibición de la producción de monóxido de nitrógeno.¹⁴ Por otra parte, las LDL muy oxidadas producen una reacción inflamatoria con infiltración de linfocitos T, apoptosis, lo que puede alterar de forma perjudicial las propiedades vasomotoras de las arterias coronarias. Además, ellas son inmunogénicas y pueden provocar la formación de autoanticuerpos. Asimismo, puede alterar de forma perjudicial los procesos de coagulación, como es el caso de la alteración de la agregación plaquetaria. Las LDL oxidadas son captadas con mayor facilidad por los macrófagos con formación de las células espumosas y necrosis.¹⁹ Esta captación da lugar al enriquecimiento de los macrófagos en ésteres de colesterol y a la formación de células espumosas.²⁰

Recientemente, ha sido demostrado el mecanismo *in vivo* de la oxidación de las LDL circulantes por peroxidación lipídica enzimática y no enzimática (radicalaria) (Fig. 3). En este mecanismo, desempeñan un papel fundamental las lipoxigenasas muy expresadas en macrófagos, proceso en el que ha sido demostrado que las LDL necesitan estar unidas a los receptores "related protein" (LRP), antes de ser oxidadas por la 12/15-lipoxigenasa expresada en los macrófagos. Los receptores LRP provocan una transferencia selectiva de ésteres de colesterol de la LDL

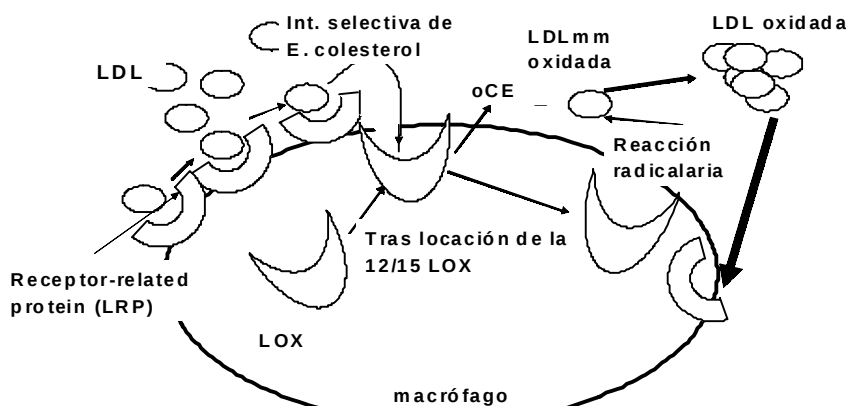


Fig. 3. Esquema de el mecanismo *in vivo* de la oxidación de las LDL circulantes por peroxidación lipídica enzimática y no enzimática (radicalaria).

circulante hacia la membrana del macrófago por un mecanismo de endocitosis y degradación de la partícula de LDL. Paralelamente al enlace de la LDL al receptor LRP, ocurre un proceso de traslocación de la 12/15-lipoxigenasa presente en el citosol hacia la membrana del macrófago, oxidando a los esteres de colesterol en las posiciones 12/15 y finalmente, quedando LDL mínimamente oxidadas, que van a estar expuestas al ataque radicalario para convertirse después en LDL muy oxidadas, que se internalizan dentro del macrófago al ser reconocidas por los receptores *scavenger* dando lugar posteriormente, a la formación de las células espumosas.^{21,22}

HIPÓTESIS DE LA OXIDACIÓN DE LAS LDL EN LA GÉNESIS DE LA ATROSCLEROSIS

Los orígenes de la hipótesis de la oxidación de las LDL en la génesis de la aterosclerosis fueron dados por Brown y Goldstein que fueron los primeros en proponer que las LDL debían ser oxidadas para que fuesen internalizadas en los macrófagos²³ y que estos dieran origen a las células espumosas, que a su vez, dan origen a las estrías grasas, las cuales se forman en las arterias y constituyen el paso inicial del proceso de formación de la placa aterosclerótica (Fig. 4).²⁴

De estos primeros postulados surge la hipótesis de que “La inhibición de la peroxidación lipídica de las LDL debe reducir o retardar la aterosclerosis y repercutir clínicamente en una reducción de los eventos clínicos asociados a la aterosclerosis.”²⁶

Nuevas evidencias demuestran el papel de las LDL oxidadas en las primeras etapas de la aterogénesis. Ha sido desarrollado el clonamiento molecular de un receptor de LDL oxidadas presentes en células endoteliales vasculares.²⁵ Este receptor es una proteína de membrana que pertenece estructuralmente a la familia de lectina tipo-C. Células endoteliales vasculares en cultivo e *in vivo* se unen, internalizan y degradan solo LDL oxidadas a través de una vía mediada por un receptor que no involucra receptores de desecho de los macrófagos. Por otro lado, se demostró que las células endoteliales vasculares son activadas por las LDL oxidadas.²⁶

Estas células activadas permiten la adhesión y la entrada de los monocitos a la íntima del vaso sanguíneo.

Las LDL-oxidadas tiene un elevado potencial aterogénico, ya que

al tener bloqueados residuos de lisina y arginina presentan una densidad de carga positiva menor que las LDL nativas, por lo que ya no son reconocidas por el receptor Apo B100/E, mientras que sí lo son por el receptor *scavenger* de los macrófagos y células musculares lisas de la pared vascular. Al no estar regulado, este receptor permite a las células cargarse indefinidamente de colesterol hasta transformarse en células espumosas que se depositan en el vaso y desempeñan una función esencial en la génesis y el desarrollo de la lesión ateromatosa. Además de esto, las LDL oxidadas adquieren un conjunto de propiedades citotóxicas y quimiotácticas para el sistema monocito-macrófago que contribuye a aumentar su carácter aterogénico.²³ La acumulación de células espumosas en la pared arterial constituye el primer signo visible de aterosclerosis, que se conoce con el nombre de estría grasa.²⁴ Aunque la relevancia de la hipótesis oxidativa no ha sido plenamente establecida, a lo largo de esta última década se han obtenido múltiples resultados que la apoyan. Se ha demostrado que las LDL se oxidan *in vivo*²⁴ y se ha comprobado la presencia de autoanticuerpos contra las LDL oxidadas en humanos,²⁵ y las LDL extraídas de lesiones ateroscleróticas humanas son similares en propiedades físicas, químicas y biológicas a las LDL oxidadas *in vitro*.²⁵ Además, se ha confirmado que la medida de la susceptibilidad de las LDL a la oxidación está correlacionada de forma independiente con la magnitud de las lesiones ateroscleróticas.^{25,27-29}

La oxidación de las LDL puede iniciarse *in vitro* mediante la incubación de partículas aisladas de

LDL con células (macrófagos, linfocitos, células musculares lisas o células endoteliales), iones metálicos (de cobre o hierro), enzimas, radicales de oxígeno, o luz ultravioleta.²⁵

Sin embargo, se sabe menos acerca de los mecanismos mediante los cuales se produce la oxidación de las LDL *in vivo*. Existen pruebas sobre la protección de las LDL frente a la oxidación en plasma mediante sustancias antioxidantes hidrosolubles, como por ejemplo, el ácido ascórbico, el ácido úrico o la bilirrubina. Por consiguiente, es posible que la mayor parte de la modificación oxidativa de las LDL se produzca en la pared arterial, donde están aisladas de los antioxidantes plasmáticos. Evidencias recientes sugieren que los iones metálicos (de cobre o hierro) y las enzimas mieloperoxidasa y lipoxigenasa desempeñan una función importante en la modificación de las LDL.²⁵

En cada partícula de LDL, junto a una molécula de proteína muy grande, la apoB, hay aproximadamente 1 700 moléculas de colesterol y 2 700 de ácidos grasos, de los cuales, la mitad son ácidos grasos poliinsaturados.²⁶

Para evitar la oxidación, cada partícula LDL protege sus casi 5 000 moléculas lipídicas con solo seis moléculas de alfa-tocoferol (vitamina E) y cantidades mucho menores de carotenoides y otros antioxidantes.^{26,30,31}

Cuando los antioxidantes de las LDL se agotan, los ácidos grasos se oxidan, generando fragmentos que dañan la proteína de la partícula. El daño de la proteína modifica sus cargas de superficie y la hace “reconocible” por los receptores de los

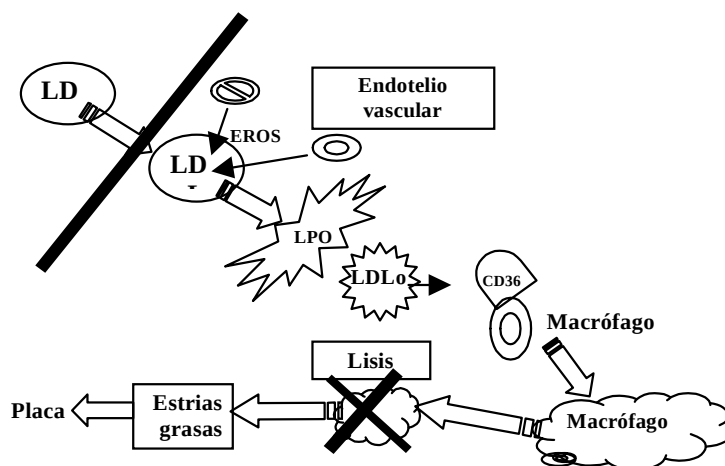


Fig.4. Esquema de los pasos iniciales del proceso de formación de la placa aterosclerótica.

macrófagos y eventualmente, de las células epiteliales vasculares. Simultáneamente deja de ser reconocible por los receptores para LDL nativas o no oxidadas presentes en general en todas las células, con excepción de los macrófagos.³²

El daño oxidativo que se produce por el desequilibrio entre fenómenos antioxidantes-proxidantes parece crucial en el origen de la aterosclerosis y esto aumenta la posibilidad que los antioxidantes como la vitamina C, beta-caroteno y en especial, el alfa-tocoferol (vitamina E) puedan prevenir o retardar el desarrollo de esta enfermedad.³³

De esta manera, se ha planteado por algunos autores de como las LDL oxidadas son el inicio de la cascada de formación de la placa, resulta lógico asumir que los antioxidantes que inhiban la oxidación de las LDL puedan reducir la incidencia de eventos coronarios.

La cardiopatía isquémica y el infarto agudo del miocardio son la expresión de un proceso que comienza con un exceso de radicales libres, los cuales inician el proceso aterosclerótico por daño en la pared vascular, provocando la penetración al espacio subendotelial de LDL y por ende a la placa aterosclerótica.³⁴⁻³⁶

Estudios epidemiológicos han demostrado una disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares en personas con suplementación antioxidante, en lo que la vitamina E y el beta caroteno han disminuido el riesgo de accidentes fatales.^{29,37} Otros estudios han revelado que la incidencia de enfermedades coronarias es inversamente proporcional al consumo de vitaminas A, E y beta-caroteno.^{38,39} En estudios realizados sobre el efecto de la peroxidación lipídica y el estado antioxidante en la arteriosclerosis se encontró que bajas concentraciones de antioxidantes y la peroxidación lipídica, están involucrados en las fases tempranas del proceso aterosclerótico.⁴⁰

EVIDENCIAS EXPERIMENTALES QUE SUSTENTAN EL PAPEL DE LOS ANTIOXIDANTES EN LA INHIBICIÓN DE LA OXIDACIÓN DE LAS LDL

Trabajos iniciales del grupo de Ylä-Herttuala y Palanski en la segunda mitad de la década del ochenta demostraron una inhibición de la aterosclerosis por la administración oral de probucol en conejos Watanabe y una disminución de la captación de LDL oxidadas en la zona de la placa.

Por otra parte, la administración oral de vitamina E a conejos Watanabe durante 6 meses, inhibió la peroxidación lipídica de las LDL *in vitro*.⁴¹ La administración de Vitamina E a hamster alimentados con dieta rica en colesterol, redujo la oxidación de las LDL.⁴² La adición al cultivo celular de vitamina E provocó una inhibición de la peroxidación lipídica de las LDL humanas.⁴³ También la adición de beta-caroteno, inhibió la oxidación de las LDL humanas en cultivos de macrófagos.⁴⁴

Ensayos clínicos han relevado que en voluntarios sanos tratados con vitamina E (60, 200, 400, 800, 1 200 UI, por 12 semanas), ocurre una inhibición de la oxidación *in vitro* de las LDL inducida por Cu a partir de la dosis de 400 UI⁴⁵

Además, en sujetos sanos jóvenes, los cuales se trataron con varias dosis de vitamina E durante 8 semanas, se observó que el " T_{lag} " (tiempo en que demoran en formarse los dienos conjugados paso inicial de la peroxidación lipídica) se incrementó a partir de la dosis de 25 UI y que la "velocidad de progresión" (la velocidad máxima de generación de dienos en la fase de progresión) disminuyó a partir de las dosis de 400 y 800 UI.⁴⁶ En otro estudio, también en voluntarios sanos, los cuales fueron tratados con 150 UI/d de vitamina E durante una semana y posteriormente, con 300 UI/d durante tres semanas, se observó un incremento significativo del T_{lag} y una disminución de la velocidad de progresión de la cinética de dienos conjugados en la oxidación cúprica de la fracción de LDL.⁴⁷ En un estudio con sujetos no fumadores, los cuales se trataron con una combinación de vitaminas E y C y beta-carotenos durante tres meses, se incrementó el T_{lag} de la generación de dienos conjugados. En este estudio, el efecto de la vitamina E sola fue similar al de la mezcla de antioxidantes.⁴⁸ Otro estudio en voluntarios sanos tratados con vitamina E a dosis de 500, 1 000 y 1 500 UI/d se incrementó el T_{lag} en la cinética de dienos conjugados en un 26, 24 y 35 %, respectivamente.⁴⁹

Han sido realizados también diferentes ensayos clínicos prospectivos con el objetivo de relacionar el efecto antioxidante con el desarrollo de la aterosclerosis como el Finnish Cohort Study de 14 años de duración que contó con 5 000 sujetos con un elevado consumo de frutas y vegetales, en el cual se observó una disminución de las enfermedades ateroscleróticas.⁵⁰

Otro estudio realizado fue Nurses' Health Study que incluyó 87 245 mujeres de edades comprendidas entre 34 y 59 años, las que fueron controladas durante 8 años. En este estudio, se incluyó un cuestionario sobre el consumo de nutrientes, incluyendo vitamina E y se observó una disminución de enfermedades coronarias y cerebro vasculares.⁵¹

Otro de los estudios realizados fue el Health Professionals' Follow-up Study de 39 910 hombres profesionales de edades comprendidas entre 40 y 75 años, controlados durante 4 años. Se incluyó un cuestionario sobre el consumo de vitaminas C y E, así como caroteno. En este estudio, también se observó una disminución en la aparición de enfermedades ateroscleróticas en los grupos de mayor consumo de antioxidantes.⁵² Los ensayos clínicos prospectivos permiten caracterizar de manera global el efecto, pero no permiten obtener resultados concluyentes, de ahí, la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados contra placebo para corroborar la hipótesis de que los antioxidantes que inhiban la oxidación de las LDL

puedan reducir la incidencia de eventos coronarios.

En los últimos años, la hipótesis de que los antioxidantes que inhiban la oxidación de las LDL pueden reducir la incidencia de eventos coronarios, ha creado nuevas interrogantes, ya que se han realizados estudios aleatorizados contra placebo y se han obtenidos resultados a favor y en contra. Se han realizado diversos estudios con vitaminas antioxidantes en humanos que han sugerido que estas sustancias pueden reducir la incidencia de arteriosclerosis y sus complicaciones. Sin embargo, los resultados no han sido homogéneos y en algunos ensayos la adición de vitaminas antioxidantes a la dieta no demostró ser beneficiosa en ningún sentido. Los estudios de prevención primaria, en los que se ha administrado vitaminas a personas sin arteriosclerosis conocida, no han mostrado beneficio alguno. Sin embargo, en estudios de prevención secundaria, en los que se administraron las vitaminas a pacientes con arteriosclerosis conocida, sí han dado resultados positivos en algunos casos. En concreto, la administración de suplementos de vitamina E ha permitido disminuir la incidencia de complicaciones cardiovasculares en estos pacientes. Estos efectos, sin embargo, no se han observado con los beta-carotenos.⁵³

En el estudio llamado Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS),⁵⁴ se obtuvieron resultados a favor de la hipótesis de que los antioxidantes que inhiban la oxidación de las LDL pueden reducir la incidencia de eventos coronarios. Este estudio se realizó aleatorizado a doble ciegas controlado con placebo, incluyó 2 002 pacientes con enfermedades ateroscleróticas diagnosticadas (prevención secundaria). En este estudio, se crearon dos grupos, uno tratado con (tocoferol 800 UI) y otro placebo (tabletas idénticas), durante 510 d. Las variables de eficacia primarias fueron, infarto fatal y no fatal. Se obtuvo como resultado, una reducción de los eventos no fatales en el grupo tratado (77 %) en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, no se observaron reducciones de los eventos fatales y se concluyó que en pacientes con enfermedades ateroscleróticas diagnosticadas, el tocoferol administrado durante un año reduce sustancialmente los eventos vasculares no fatales.

Por otra parte, se han realizado otros dos estudios en los que los resultados no apoyan la hipótesis de que los antioxidantes (que inhiban la oxidación de las LDL) pueden reducir la incidencia de eventos coronarios. Estos estudios fueron el Heart Protection Study (MRC/BHF) y Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study.

El primer estudio,⁵⁵ se realizó aleatorizado a doble ciegas controlado con placebo, en el que se incluyeron a 20 536 adultos con edades comprendidas entre 40 y 80 años, con elevado factor de riesgo coronario (enfermedades coronarias diagnosticadas, otras arteriales oclusivas y diabetes). En el estudio fueron aleatorizados cuatro grupos, el primero fue tratado con simvastatinas (40 mg), el segundo con una mezcla de antioxidantes, vitaminas (vitaminas E 600 mg y C 250 mg, así como beta-carotenos 20 mg/d, el tercero con la mezcla de antioxidantes + simvastatina y un cuarto grupo placebo. Las variables de eficacia primarias fueron eventos coronarios fatales y no fatales. Se analizó también, la incidencia de cáncer y otras causas de muerte. En este estudio, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad total, ni en las muertes causadas por complicaciones vasculares o de etiología no vascular entre los grupos. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el número de infartos fatales y no fatales, ni en la incidencia

de cáncer o el número de hospitalizaciones por otras causas. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los eventos adversos. Se concluyó que las vitaminas antioxidantes parecen ser seguras, sin embargo, el tratamiento durante cinco años no produjo beneficios en cuanto a la reducción de la frecuencia de eventos vasculares.

Otro estudio llamado "Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study",⁵⁶ fue realizado aleatorizado a doble ciegas y controlado con placebo. Incluyó 2 545 mujeres y 6 996 hombres con edades superiores a los 55 años, con elevado riesgo de padecimiento de enfermedades ateroscleróticas (prevención secundaria). Se diseñaron, cuatro grupos (diseño factorial, dos a dos): Dos grupos fueron tratados con vitamina E (400 UI) y placebo y otros dos grupos tratados con Ramipril y placebo. Las variables de eficacia primarias fueron, infarto del miocardio, accidentes vasculares encefálicos y muertes por causas cardiovasculares. Las variables de eficacia secundarias fueron, anginas inestables, muerte por cualquier causa, complicación de la diabetes y cáncer.

Se concluyó que no había diferencias significativas entre los grupos tratados con vitamina E sobre estas variables y que el tratamiento con vitamina E por siete años no reporta mejorías en los eventos cardiovasculares.

En cuanto al beta-caroteno, en el estudio de Norrish, se encontró que la ingestión de los provenientes de fuentes vegetales no tienen una relación significativa con el cáncer de próstata, mientras que el consumo de licopeno y alimentos del tomate muestran una mala asociación con la reducción del riesgo.⁵⁷ Se ha demostrado que aunque las dietas abundantes en frutas y vegetales ricos en beta-caroteno reducen de forma potencial la incidencia de ciertos cánceres, los resultados de pruebas controladas de forma aleatoria con suplementos administrados por vía oral no apoyan esta aseveración. Existe preocupación de que los metabolitos de beta-caroteno con actividad farmacológica pueden acumular y potencialmente producir efectos que causan cáncer (carcinogénico). Se ha descubierto una incidencia más elevada, estadísticamente significativa, de cáncer de pulmón en fumadores masculinos que tomaron suplementos de beta-caroteno.⁵⁸ Los suplementos de este tipo y vitami-

na A pueden tener efectos adversos en la incidencia del cáncer de pulmón o riesgo de muerte en fumadores⁵¹ y personas expuestas a asbestos o a aquellas personas que ingieren cantidades significativas de alcohol. Además, grandes dosis de antioxidante pueden teóricamente interferir con la actividad de algunas drogas usadas en quimioterapia o terapia de radiación. Por tanto, se recomienda a las personas que reciben tratamiento para el cáncer que deben consultar con el oncólogo, si toman o piensan usar grandes dosis de antioxidantes. El beta-caroteno en las cantidades que generalmente se encuentra en los alimentos no parece tener este efecto adverso.⁵⁹

Aunque los diversos estudios epidemiológicos de observación indican que las dietas con gran contenido de frutas y vegetales que contienen beta-caroteno parecen reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, la mayoría de las pruebas controladas de forma aleatoria con suplementos orales de beta-caroteno no apoyan estas aseveraciones. Un asesor científico de la American Heart Association afirma que las evidencias no justifican el uso de antioxidantes como el beta-caroteno para reducir el riesgo de la enfermedad cardiovascular.⁶⁰

Estos resultados no concluyentes o contradictorios se pueden deber a múltiples causas: inicio precoz o tardío de la intervención, intervenciones poblacionales o en grupos reducidos con riesgo aumentado, mezcla de intervenciones profilácticas con curativas, así como prevención primaria y secundaria de diversas enfermedades, dosis insuficientes, utilización de un solo antioxidante o una combinación de dos o más, evaluación con indicadores concretos de laboratorio, con variables biológicas o clínicas, estudios experimentales sobre tejidos concretos, animales o humanos, etc. Hay coincidencia general en destacar la necesidad de grandes estudios clínicos para aclarar el papel de los antioxidantes en la salud humana. La eficacia de las terapias antioxidantes dependerá de definir qué enfermedades, circunstancias y condiciones son las propicias para que estos tratamientos sean exitosos (Tabla 1).⁶¹⁻⁶⁵

CONCLUSIONES

Existen diferentes argumentos que tratan de explicar los posibles efectos de las vitaminas antioxidan-

tes en la prevención de enfermedades vasculares.

El primero plantea que la oxidación de las LDL influye en etapas tempranas de la generación de la placa, ya que las LDL oxidadas son reconocidas por los macrófagos dando origen a las células espumosas, que a su vez, originan las estrías grasas y constituyen el paso inicial del proceso de formación de la placa aterosclerótica. Por lo tanto, los antioxidantes no deben influir en la placa ya generada. Por otra parte, se ha demostrado que algunos antioxidantes con capacidad atrapadora de radicales libres como fenoles y polifenoles

presentan efectos oxidantes bajo determinadas condiciones. Se conoce también que el consumo habitual de vitaminas en las poblaciones bajo estudio, propio de sus hábitos de alimentación, puede provocar saturación de ellas en el organismo. Por último, se ha planteado que no todos los antioxidantes empleados actúan de igual manera frente a diferentes radicales libres, ya que cada uno presenta un mecanismo de acción diferente sobre la captación de ellos.

Los beneficios aportados por el consumo de antioxidantes sobre la reducción del riesgo a padecer enfermedades de diferentes etiologías ta-

les como las vasculares o cáncer, no se encuentran sustentados con evidencias provenientes de estudios de prevención de eventos. Diferentes argumentos tratan de explicar los resultados negativos obtenidos en estudios que en su totalidad alcanzan más de 30 000 pacientes. Por otra parte, referencias aisladas y su propio modo de acción, hace pensar que su utilidad es cierta. La dilucidación de esta polémica, sin embargo, continúa y aún faltan más evidencias que refuten o expliquen los resultados negativos acumulados en estos últimos años que no sustentan los beneficios de su consumo.

Tabla 1. Resumen de los ensayos clínicos con antioxidantes.

Ensayos clínicos	Características	Resultados	Conclusiones
Prospectivos			
Finnish Cohort Study	Incluyó 5 000 sujetos con ungrano consumo de frutas y vegetales. Duración 14 años.	Disminución de enfermedades ateroscleróticas.	Un gran consumo de frutas y vegetales durante 14 años provoca una disminución de enfermedades ateroscleróticas
Nurses's Health Study	Incluyó 87 254 mujeres de edades comprendidas entre 34 y 59 años. Duración: 8 años. Cuestionario sobre consumo de nutrientes incluyendo vitamina E.	Disminución de enfermedades coronarias y cerebro vasculares.	El consumo de nutrientes y vitamina E durante 8 años produce una disminución de enfermedades coronarias y cerebro vasculares.
Health Professionals' Follow-up Study	Incluyó 39 910 hombres profesionales de edades comprendidas entre 40 y 75 años. Duración: 4 años. Cuestionario sobre el consumo de vitaminas C y E y carotenos.	Disminución de aparición de enfermedades ateroscleróticas en los grupos de mayor consumo de antioxidantes.	Un gran consumo de antioxidantes provoca una disminución en la aparición de enfermedades ateroscleróticas.
Aleatorizados			
Cambridge Herat Antioxidant Study (CHAOS)	Incluyó 2 002 pacientes con enfermedades ateroscleróticas diagnosticadas. Tratamiento: 1) tocoferol 800 UI, 2) placebo. Duración: 510 d. Variable de eficacia primaria: infarto fatal y no fatal.	Reducción de eventos no fatales en un 77 %. No reducción de los eventos fatales.	En pacientes con enfermedades ateroscleróticas diagnosticada el tocoferol administrado durante un año reduce de modo importante los eventos vasculares no fatales.
Heart Protection Study (MRC/BHF)	Incluyó 20 536 adultos de edades comprendidas entre 40 y 80 año con elevado riesgo coronario. Tratamiento: 1) simvastatina 40 mg 2) mezcla de antioxidantes (vitaminas E 600 mg + C 250 mg + beta-caroteno 20 mg/d), 3) mezcla de antioxidantes + simvastatina, 4) placebo. Duración: 5 años. Variable de eficacia primaria: eventos fatales y no fatales.	No se observaron diferencias significativas entre la cantidad de infartos fatales y no fatales.	Las vitaminas antioxidantes parecen ser seguras, sin embargo, el tratamiento durante cinco años no produce beneficios en cuanto a la reducción de la frecuencia de eventos vasculares.
Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)	Incluyó: 2 545 mujeres y 6 996 hombres de edades superiores a los 55 años, con elevado riesgo de enfermedades ateroscleróticas. Tratamiento: (diseño factorial 2x2) 1) vitamina E 400 UI, 2) placebo, 1) rampril, 2) placebo. Duración: 7 años. Variable de eficacia primaria: infarto del miocardio, accidentes vasculares encefálicos y muerte por causa cardiovascular.	No se observaron diferencias significativas entre los grupos, ni con el tratamiento con vitamina E.	El tratamiento con vitamina E por siete años no produce mejorías en los eventos cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

- García R. Atherosclerosis. www.healthnotes.com. 2004. (Consultado: 12 de marzo de 2006.)
- Steinberg D. Oxidative Modification of LDL in the Pathogenesis of Atherosclerosis. **Am. J. Geriatr. Cardiol.**, **5**, 38-41, 1993.
- Salomen R., Nyssonen K., Porkkala-Sarataho E. and Salomen T.J. The Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): effect of pravastatin treatment on lipids, oxidation resistance of lipoproteins, and atherosclerotic progression. **Am. J. Cardiol.**, **9**, 34C-39C, 1995.
- Jialal I., Devaraj S. The role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. **J. Nutr.**, **126**, 1053S-7S, 1996.
- Bonithon-Kopp C., Berr C., Touboul P.J., Feve J.M., Favier A. and Ducimetire P. Combined effects of lipid peroxidation and antioxidant status on carotid atherosclerosis in a population aged 59-71 y: The EVA Study. Etude sur le Vieillissement Arteriel. **Am. J. Clin. Nutr.**, **65**, 121-7, 1997.
- Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L., Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. **N. Engl. J. Med.**, **320**, 915-924, 1989.
- Aviram M. Modified forms of low density Lipoprotein and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, **98**, 1-9, 1993.
- Esterbauer H., Wag G. and Puhl H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. **Bri. Med. Bull.**, **49**, 566-576, 1993.
- Jessup W., Rankin S. M., De Whelley C.V., Hoult J.R.S., Scout J. and Leake D.S. α -Tocopherol consumption during low-density-lipoprotein oxidation. **Biochem. J.**, **265**, 399-405, 1990.
- Steinbrecher U.P. Oxidation of human low density Lipoprotein results in derivatisation of lipien residues of apolipoprotein B by lipid peroxide decomposition products. **J. Biol. Chem.**, **262**, 3603-3608, 1997.
- Llorente V and Badimon L. Bases celulares y moleculares de la acumulación de colesterol en la pared vascular y su contribución a la progresión de la lesión aterosclerótica. **Rev. Esp. Cardiol.**, **51**, 633-641, 1998.
- Leake S.D. and Wilkins G.M. Free radicals and low-density lipoprotein oxidation by macrophages. **Biochem. Soc. Trans.**, **18**, 1170-1, 1990.
- Aviram M., Fuhman B., Keidar S., Maor I., Rosenblat M., Dankner G and Brook J.G. Platelet modified LDL induces macrophage cholesterol accumulation and platelet activation. **J. Clin. Chem.**, **27**, 3-11, 1989.
- Griffith R.L., Vierella J.G., Stevenson H.C. and Lopez-Virela M.S. LDL metabolism by human macrophages activated with LDL-immune complex: a possible mechanism of foam cells formation. **J. Exp. Med.**, **168**, 1041-1052, 1988.
- Hurt-Camejo E., Camejo G., Rosengren B., López F., Ahlstrom C., Fager O. and Bondjers G. Effect of arterial proteoglycans and glycosaminoglycans on LDL oxidation and uptake by human macrophages and arterial smooth cell. **Arterioscler. Thromb.**, **12**, 569-575, 1992.
- Navab M., Watson A.D. and Faull F. K. Structural identification of a novel pro-inflammatory epoxyisoprostanate phospholipid in mildly oxidized low density lipoprotein. **J. Biol. Chem.**, **274**, 4787-98, 1999.
- Guy M., Stanley L., Paul L. and Martha K. The Oxidation of Lipoproteins by Monocytes-Macrophages. **J. Biol. Chem.**, **274**, 25959-25962, 1999.
- Takahashi Y., Zhu H. and Yoshimoto T. Essential roles of lipoxygenases in LDL oxidation and development of atherosclerosis. **Mary Ann Liebert. Antioxid. Redox Signal**, **7**, 425-31, 2005.
- Brown M.S. and Goldstein J.L. Lipoprotein metabolism in macrophage, implication for cholesterol deposition in atherosclerosis. **Annu. Rev. Biochem.**, **42**, 223-229, 1983.
- Witztum J. L. and Stienberg D. Rol of oxidized low density Lipoprotein in atherogenesis. **J. Clin. Invest.**, **88**, 1785-1792, 1991.
- Sawamura T. *et al.* An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. **Nature**, **386**, 73-7, 1997.
- Gebuhrer V., Murphy J.F., Bordet J.C., Reck M.P. and McGregor J.L. Oxidized low-density lipoprotein induces the expression of P-selectin on human endothelial cells. **Biochem. J.**, **306**, 293-8, 1995.
- Heinecke J.W. Cellular mechanisms for the oxidative modification of lipoproteins: implications for atherogenesis. **Coron. Artery. Dis.**, **5**, 205-10, 1994.
- Almirall G. El aceite de oliva y los factores de riesgo cardiovascular. **Rev El mundo rural y el aceite** editado en Cordova España. www.hojiblanca.com. 2003. (Consultado: 12 de marzo de 2006.)
- Almirall G. Tipos de colesterol y aterosclerosis. **Rev El mundo rural y el aceite** editado en Cordova España. www.hojiblanca.com. 2004. (Consultado: 12 de marzo de 2006.)
- Leighton y Urquiaga, Wine and health. Epidemiological studies and possible mechanisms of the protective effects. **Rev. Med. Chil.**, **125**, 483-91, 1997.
- Olthof M.R., Hollman P.C., Zock P.L. and Katan M. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. **Am. J. Clin. Nutr.**, **73**, 532-8, 2001.
- Krauss R.M., Ecker R.H., Howard B. *et al.* AHA Dietary Guidelines Revision 2.000: A Statement for Healthcare Professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association Stroke, **31**, 751-2766, 2000.
- Saw S.M., Yuan J.M., Ong C. N., Arakawa K., Lee H.P., Coetzee G.A. and Yu M.C. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. **Am. J. Clin. Nutr.**, **73**, 232-9, 2001.
- Ferrer J.M. El vino y los antioxidantes. **Rev. Salud y Nutrición Arg.**, **43**, 32-6, 2006.
- Hernandez G. Antioxidantes. **Rev. Salud Arg.**, **8**, 4-6, 2006.
- Norrish. Jitomate: incomparable fuente de licopenos. **Nutrición Clínica**, **5**, 161-71, 2002.
- Oré R., Valdivieso. R., Arnao I. and Suárez S., Beneficio de la suplementación de vitamina E en ratas hipercolesterolémicas. **Rev. Universidad Mayor de San Marcos, Perú**, **62**, 11-15, 2001.
- Céspedes T. and Sánchez D. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. **Rev. Cubana Cardiol.**, **14**, 55-60, 2000.
- Pruthi S., Allison T.G. and Hensrud D.D. Vit E supplementation in the prevention of coronary heart disease. **Clin Proc.**, **77**, 291-295, 2002.
- Stampfer M.J. Vit E consumption and the risk of coronary disease in woman. **N. Engl. J. Med.**, **328**, 1444-9, 1993.
- Basch E., Tiffany N. and Ulbricht C. Betacaroteno. Natural Estándar Research Collaboration. www.naturalstandard.com. 2005. (Consultado: 13 de marzo de 2006.)
- Gey K.F. Inverse correlation between plasma vit E y mortality from ischaemic heart disease in cross cultural epidemiology. **Am. J. Clin. Nutr.**, **53**, 3265-3348, 1997.
- Lepage S., Bonnefont D. and Bruchet E. **Cardiovasc. Drugs**, **10**, 567-71, 1996.
- Bonithon, Kopp *et al.* Combined effect of lipid peroxidation and antioxidant status on carotid atherosclerosis in a population aged 59-71. **Am. J. Clin. Nutr.**, **65**, 121-7, 1997.
- Kleinvelde H.A., Demackeret P.N. Comparative study on the effect of low-dose vitamin E and probucol on the susceptibility of LDL to oxidation and the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. **Arterioscler. Thromb.**, **14**, 1386-91, 1994.
- Nicolosi R.J., Wilson T.A., Lawton C.W. and Babiak J. Gender differences in response to a hypercholesterolemic diet in hamsters: effects on plasma lipoprotein cholesterol concentrations and early aortic atherosclerosis. **Atherosclerosis**, **146**, 83-91, 1999.
- Jessup W., Rankin S. M., De Whalley C. V., Hoult J.R.S., Scott J. and Leake D. S. α -Tocopherol consumption during low-density-lipoprotein oxidation. **Biochem. J.**, **265**, 399-405, 1990.

44. Carpenter K.L., Van Der Veen C., Hird R., Dennis I.F., Ding T. and Mit-
chinson S. The carotenoids beta-carotene, canthaxanthin and zeaxanthin inhibit macrophage-mediated LDL oxidation. **F.E.B.S. Lett.**, **401**, 262-6, 1997.
45. Jialal I. and Grundy S. M. Influence of antioxidant vitamins on LDL oxidation. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, **669**, 237-248, 1992.
46. Princen H.M., Van Duyvenourde W., Buytenhek R., Van Der Laarse A. and Van Poppel G. Supplementation with low doses of vitamin E protects LDL from lipid peroxidation in men and women. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **15**, 325-33, 1995.
47. Suzukawa M., Ishicawa T., Yoshida H. and Nakamura H. Effect of *in-vivo* supplementation with low-dose vitamin E on susceptibility of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein to oxidative modification. **J. Am. Coll. Nutr.**, **14**, 46-52, 1995.
48. Jialal I. and Grundy S.M. Effect of combined supplementation with alpha-tocopherol, ascorbate, and beta carotene on low-density lipoprotein oxidation. **Circulation**, **88**, 2780-6, 1993.
49. Simons L.A., Von Konigsmark. and Blasubramaniam S. What dose of vitamin E is required to reduce susceptibility of LDL to oxidation? **Aust. N. Z. J. Med.**, **26**, 496-503, 1996.
50. Ness A.R. and Powles J.W. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. **Int. J. Epidemiol.**, **1**, 1-13, 2000.
51. Rimm E., Stavroula K., Meir J. and Donna S. Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women. **American Journal of clinical nutrition**, **77**, 1390-1399, 2003.
52. Polito P. Antioxidantes, análisis crítico de su rol en la prevención del cáncer. Reproducción parcial, con autorización, de E-Fármaco (curso de Farmacología Clínica a Distancia), 2002. II Catedra de Farmacología. Facultad de Medicina, UBA. (Consultado: 13 de marzo de 2006.)
53. Ferro F. Vitaminas. **www.coresalud.com**. 2005. (Consultado: 13 de marzo de 2006.)
54. Mihaylova B., Briggs A., Armitage J., Parish S., Gray A. and Collins R. Heart Protection Study Collaborative Group. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20 536 individuals. **Lancet**, **365**, 1779-85, 2005.
55. Nuttall S.L., Kendall M.J. and Martin V. Antioxidant therapy for the prevention of cardiovascular disease. **Q. J. Med.**, **92**, 239-244, 1999.
56. Leppala J.M. *et al.* Controlled trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on stroke incidence and mortality in male smokers. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **20**, 230-235, 2000.
57. Elejalde J.I. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamiento antioxidante. **An. Med. Interna**, **6**, 1-6, 2001.
58. Jenkins D.J.A., Kendall C.W.C. and Vuksan V. Viscous fibers, health claims, and strategies to reduce cardiovascular disease risk. **Am. J. Clin. Nutr.**, **71**, 401-2, 2000.
59. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. **N.I.H. Publications**, **10**, 3670-3674, 2001.
60. Yochum L.A., Folsom A.R. and Kushi L.H. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women. **Am. J. Clin. Nutr.**, **72**, 476- 83, 2000.
61. Riddell L.J., Chisjorm A., Williams S and Mann J.I. Dietary strategies for lowering homocysteine concentrations. **Am. J. Clin. Nutr.**, **71**, 1448-54, 2001.
62. Jacobs D.R. and Murtaugh M. It's more than an apple a day: an appropriately processed, plant-centered dietary pattern may be good for your health. **Am. J. Clin. Nutr.**, **54**, 895-900, 2006.
63. Ferrer J.M. Dieta con antioxidantes puede controlar el envejecimiento. **Rev. Salud y Nutrición Arg.**, **32**, 11-16, 2006.
64. Alvarez J. Hacia una alimentación cardiosaludable. **Rev. Nutri-tips.**, **437**, 45-6, 2005.
65. Viviant V. La dieta antioxidante. **Nature**, **3**, 21-5, 2006.



RESULTADOS CIENTIFICOS DESTACADOS MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

IMPACTO DEL USO DEL SURFACEN EN LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD INFANTIL EN CUBA

Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria.

El SURFACEN es un surfactante natural heterólogo, desarrollado en el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria como parte del programa de medicamentos para la atención materno infantil del Ministerio de Salud Pública de Cuba. Está dirigido al tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria del recién nacido que es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el período neonatal.

Las evaluaciones físico químicas y preclínicas efectuadas al medicamento, tanto en Cuba como en México y Chile, demostraron la eficacia, inocuidad y seguridad de este fármaco, por lo que le fue otorgado el registro Sanitario en Cuba desde 1995.

Desde esta fecha, ha representado una alternativa terapéutica que ha posibilitado a los neonatólogos e intensivistas cubanos contar con un medicamento novedoso respaldado por una patente de invención y de probada eficacia. Después de 10 años de su aplicación en el país, ha contribuido a disminuir el indicador de mortalidad infantil por enfermedad de membrana hialina de 0,8 por mil nacidos vivos en 1994 a 0,2 por mil nacidos vivos en 2005. A este resultado han contribuido el incremento del uso de inductores prenatales de la maduración pulmonar, un mejor enfoque perinatólogo del recién nacido prematuro de bajo peso y la aplicación oportuna a los casos más graves del tratamiento de rescate con SURFACEN.

Mereció el Premio Anual de Salud 2006 que otorga el Ministerio de Salud Pública de Cuba en la categoría de innovación tecnológica y el Premio Anual del Ministerio de Educación Superior de Cuba por su contribución social.