

# Antioxidantes y enfermedad vascular

C.O. Mendivil, I.D. Sierra, C.E. Pérez y B. Hernández Abad\*

Unidad de Lípidos y Diabetes. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

\*Unidad de Lípidos. Hospital Universitario General Calixto García. La Habana. Cuba.

## Introducción

Para comprender el papel que cumplen los antioxidantes en la prevención de la enfermedad vascular, es necesario primero recordar la manera en que se desarrolla la aterosclerosis y los puntos en que su progresión puede ser interrumpida, así como los mecanismos de acción comprobados e hipotéticos para los antioxidantes en general y para algunos de ellos en particular.

La aterosclerosis es una enfermedad crónica de las arterias de mediano y gran calibre, caracterizada por endurecimiento y pérdida de elasticidad de su pared, que se acompañan de estrechamiento de su lumen. Esta patología es la responsable de las enfermedades cardiovasculares: angina de pecho, infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica, que causan cerca del 40% del total de las muertes en los países occidentales<sup>1</sup>. Aunque existe debate sobre su denominación, en general la lesión aterosclerótica se desarrolla en tres fases<sup>2</sup>. Inicialmente aparecen estrías grasas, caracterizadas por la presencia de células espumosas cargadas de lípidos, que han surgido a partir de los macrófagos de la íntima arterial. Posteriormente tienen lugar la migración hacia la íntima y la proliferación de células musculares lisas, así como necrosis de células espumosas con depósito de detritus celulares, lípidos y cristales de colesterol, culminando en la llamada placa fibrosa.

### Palabras clave:

Antioxidantes. Aterosclerosis. Oxidación lipídica. Vitaminas antioxidantes.

Este trabajo fue posible gracias al generoso apoyo de Laboratorios Pfizer Colombia.

Correspondencia: Dr. C.O. Mendivil Anaya.  
Calle 83, 78-20, bloque B, apartamento 101.  
Barrio Afidro. Bogotá, Colombia.  
Correo electrónico: carlosolimp@hotmail.com

Finalmente, en estadios avanzados, la aterosclerosis se caracteriza por placas maduras formadas por proliferación continua de células miointimales, necrosis de células espumosas y endoteliales, hemorragia, trombosis mural y depósitos de calcio, conformando las denominadas placas complicadas.

Al parecer existen dos mecanismos fundamentales que se asocian para iniciar y perpetuar el desarrollo de la aterosclerosis: disfunción endotelial y modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

## Disfunción endotelial

El endotelio vascular presente en las zonas propensas a desarrollar aterosclerosis tiene una permeabilidad aumentada a varios componentes proteicos del plasma: fibrinógeno, albúmina y, especialmente, las LDL<sup>2</sup>. Las partículas de LDL que atraviesan el endotelio vascular se fijan a la matriz extracelular de la íntima por medio de uniones con varios glucosaminoglicanos y con el colágeno. El endotelio de estas zonas presenta también activación localizada con expresión incrementada de moléculas específicas de adhesión celular (ICAM-1, VCAM-1), lo que facilita el reclutamiento selectivo de monocitos hacia la íntima. Posteriormente, bajo la influencia del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos liberado por el propio endotelio, estos monocitos se diferencian a macrófagos tisulares e inician la fagocitosis intensa de las LDL gracias al receptor *scavenger* presente en su membrana, hasta que finalmente se convierten en células espumosas, que constituyen el sustrato anatómopatológico de la aterosclerosis.

## Modificación oxidativa de LDL

Cerca de 20 años atrás se comenzó a poner en evidencia en varios estudios que las partículas LDL modificadas químicamente eran más fácilmente captadas por los macrófagos<sup>3</sup>. Se demostró des-

pues que, dentro de dichas modificaciones químicas, la oxidación era la más susceptible de aumentar la captación de las LDL por los macrófagos, y que todos los tipos celulares presentes en la placa ateromatosa eran capaces de modificar oxidativamente a las LDL<sup>4</sup>. Surgió entonces la llamada hipótesis oxidativa de la aterosclerosis, que ha sido ampliamente comprobada experimentalmente.

Las modificaciones de las LDL durante su oxidación se inician con la cadena de peroxidación lipídica, que deja cantidades importantes de productos de degradación de hidroperóxidos; entre ellos, el malonildialdehído y el 4-hidroxinonenal son capaces de modificar de modo covalente a la apo B-100, lo cual incrementa su afinidad por el receptor *scavenger* de los macrófagos<sup>5</sup>. Los iones metálicos disueltos en el medio acuoso del plasma desempeñan un papel esencial como catalizadores de ese proceso, especialmente los derivados de cobre y hierro<sup>6</sup>. Sin embargo, éste no es el único mecanismo por el que las LDL oxidadas son aterogénicas, pues también se ha demostrado que tienen propiedades quimiotácticas directas sobre monocitos, células musculares lisas y linfocitos<sup>6</sup>; son capaces de inhibir la actividad biológica de óxido nítrico endotelial<sup>7</sup>; poseen una acción citotóxica directa sobre las células endoteliales<sup>8</sup>, y tienen la capacidad de inducir la expresión de VCAM-1 e ICAM-1 por las células endoteliales<sup>9</sup>.

### Antioxidantes en el organismo humano

En el plasma humano y en el interior de las células del organismo existe un amplio repertorio de antioxidantes. En general, pueden ser clasificados como proteicos o no proteicos, y dentro de los proteicos, aquellos que ejercen su acción antioxidante por mecanismos enzimáticos y los que lo hacen por otros mecanismos. Los antioxidantes enzimáticos predominan en el medio intracelular<sup>2</sup>. A su vez, los antioxidantes no proteicos pueden ser hidrosolubles o liposolubles, predominando los primeros en el líquido extracelular y los segundos tanto en el líquido extracelular como en las LDL. En la tabla 1 se resumen los antioxidantes presentes en el organismo humano y su concentración en los diferentes medios.

Es de resaltar la bajísima concentración extracelular de glutatión, en contraste con su concentración intracelular, que la supera en una relación de 1:1.000 o más. En las LDL, el antioxidante que predomina es el alfatocoferol, que constituye cerca del 95% de los antioxidantes en las LDL, mientras que el ubiquinol-10, los carotenoides y el licopeno constituyen el 5% restante.

**Tabla 1. Principales antioxidantes en el humano**

Antioxidantes proteicos		
No enzimáticos		
Proteínas ligadoras de iones metálicos (transferrina, ceruloplasmina, albúmina)		
Enzimáticos		
Superóxido dismutasas, catalasa, glutatión peroxidasas		
Antioxidantes no proteicos		
	Concentración habitual	
Hidrosolubles	Plasma ( M)	LDL
Ácido úrico	300	0
Ácido ascórbico (vitamina C)	50	0
Bilirrubina (unida a la albúmina)	15	0
Glutatión	< 2	0
Liposolubles		
Alfatocoferol (vitamina E)	25	10
Ubiquinol-10 (coenzima Q10)	1,0	0,4
Betacaroteno (provitamina A)	0,5	0,2
Licopeno	0,5	0,2

Modificada de Frei<sup>2</sup>.

Se han realizado estudios en personas con longevidades extremadamente altas (mayores de 100 años) buscando establecer su patrón de antioxidantes para asignar así una importancia relativa a cada uno de ellos<sup>10</sup>. Se ha encontrado que las personas que llegan a edades tan avanzadas presentan una mayor concentración de antioxidantes no enzimáticos, con una alta concentración de vitaminas E y C y una baja actividad de superóxido dismutasa.

### Mecanismos de acción de los antioxidantes

Los antioxidantes comparten algunos mecanismos antiaterogénicos comunes y algunos de ellos poseen otros particulares. Estos mecanismos de acción se dan en el medio extracelular y también dentro de las células.

### Mecanismos comunes a todos los antioxidantes

Existen mecanismos extracelulares e intracelulares. Con respecto a los primeros, se ha comprobado para el ácido ascórbico y el alfatocoferol su capacidad de inhibir la iniciación de la peroxidación lipídica en las LDL, medida como el retraso en la aparición de dienos conjugados tras la adición de un ion metálico catalizador, generalmente Cu<sup>++</sup>, a las LDL *in vitro* (tiempo de latencia o *lag time*)<sup>11-15</sup>. Para tratar de verificar la validez de estos hallazgos *in vivo*, otra aproximación ha consistido en realizar el mismo procedimiento pero con LDL extraídas de pacientes en quienes se ha realizado suplementación oral con un antioxidante durante un tiempo determinado. Sin embargo, este método tie-

ne el inconveniente de que no posibilita la evaluación del efecto de antioxidantes hidrosolubles, puesto que se pierden durante el aislamiento de las LDL a partir del plasma del paciente. En estudios de este tipo se ha encontrado que la suplementación con dosis de alfatocoferol de tan sólo 25 UI/día por períodos de tiempo tan cortos como dos semanas ya logra una disminución de la oxidabilidad de las LDL, además de hallarse un efecto dosis-respuesta<sup>16,17</sup>. Sin embargo, en otros estudios se han requerido al menos 400 UI/día de alfatocoferol para conseguir un efecto significativo sobre la resistencia de las LDL a la oxidación<sup>18,19</sup>. Los estudios de este tipo con betacaroteno han producido resultados inconsistentes o han observado un efecto nulo sobre la oxidabilidad de las LDL<sup>20</sup>.

En relación con los mecanismos intracelulares, el alfatocoferol, ácido ascórbico y varios antioxidantes más disminuyen la oxidación de las LDL no sólo por aumentar su resistencia intrínseca a la oxidación (disminuir su oxidabilidad), sino también porque disminuyen la producción de especies reactivas de oxígeno por parte de las células presentes en la placa ateromatosa. Esto ha sido ampliamente demostrado para células en cultivo<sup>9</sup>. Varios de ellos reducen la expresión de moléculas de adhesión por parte de las células endoteliales ante el estímulo de las LDL-oxidadas (LDL-ox), evitando el reclutamiento selectivo de monocitos en los sitios propensos a lesión<sup>21,22</sup>. Además, algunos antioxidantes tienen la propiedad de disminuir la citotoxicidad de las LDL-ox sobre las células endoteliales y evitar así la apoptosis de éstas previniendo la acumulación de detritus celulares y aumento de la respuesta inflamatoria localizada en la placa de ateroma<sup>23</sup>.

### Mecanismos demostrados para las vitaminas C y E

Por ser ampliamente conocidas, estar presentes en cantidades considerables en la dieta y ser las vitaminas que han demostrado consistentemente propiedades antioxidantes *in vitro*, las vitaminas C y E son los compuestos antioxidantes cuyos mecanismos de acción antiaterogénicos han sido mejor estudiados.

Los mecanismos demostrados para el ácido ascórbico son: *a)* barrimiento de radicales libres en el medio acuoso, previniendo con gran efectividad la iniciación de la peroxidación lipídica<sup>6,11,24</sup>, un efecto que parece ser de particular importancia en los fumadores<sup>13</sup>; *b)* modificación de los sitios capaces de fijar cobre en la apo B-100, esto es, en los residuos de histidina de su cadena polipeptídica, otor-

gando a las LDL resistencia contra la peroxidación mediada por cobre<sup>2</sup>; *c)* destrucción de los hidroperóxidos lipídicos ya formados, evitando la propagación de la cadena de peroxidación lipídica en la LDL<sup>6</sup>; *d)* regeneración de varios antioxidantes liposolubles que ya han cedido sus electrones, especialmente el alfatocoferol, el antioxidante predominante en la LDL. Otros compuestos de igual poder antioxidante no cuentan con esta propiedad<sup>14</sup>, y *e)* mejoría sensible de la vasodilatación dependiente del óxido nítrico (NO), lo que constituye un marcador de mejoría de la función endotelial<sup>25-28</sup>.

Los mecanismos demostrados para el alfatocoferol son los siguientes: *a)* inhibición de la actividad de la 5-lipooxigenasa, que puede estar implicada en la disminución de la producción de sustancias proinflamatorias tras la suplementación con vitamina E<sup>29</sup>; *b)* inhibición de la actividad de proteincinasa C (PKC), lo que conduce a una inhibición de la agregación plaquetaria y de la proliferación de células musculares lisas, hechos clave en la patogenia de la aterosclerosis y los síndromes coronarios agudos<sup>30,31</sup>; *c)* activación de la fosforilasa 2a y la diacilglicerolcinasa, alterando vías de señalización intracelular capaces de influir sobre la transcripción genética y fenómenos como el estallido respiratorio en las células inflamatorias<sup>32</sup>, y *d)* se ha sugerido un efecto barrido de radicales libres posterior a la presentación de un infarto miocárdico, capaz de limitar el aturdimiento ventricular (*ventricular stunning*) y la extensión del daño<sup>33</sup>.

Los estudios de actividad antioxidante *in vitro* con betacaroteno (provitamina A) no han logrado demostrar una disminución significativa de la resistencia intrínseca de las LDL a la oxidación ni con adición *in vitro* ni con suplementación *in vivo*<sup>12,20</sup>.

Los antioxidantes son compuestos capaces de donar electrones a un receptor si se encuentran en estado reducido. De esto se deduce que también son capaces de actuar como prooxidantes cuando se encuentran en estado oxidado. A raíz de este hecho ha surgido un gran interés por el comportamiento real de los antioxidantes en condiciones fisiológicas y en las eventuales variaciones del mismo como causas que justifiquen los hallazgos divergentes que se han encontrado en muchos estudios clínicos.

El único antioxidante que ha demostrado sistemáticamente comportarse como un prooxidante es el alfatocoferol<sup>34</sup>. Sin embargo, al examinar las condiciones necesarias para este cambio de comportamiento, se ha observado que el alfatocoferol

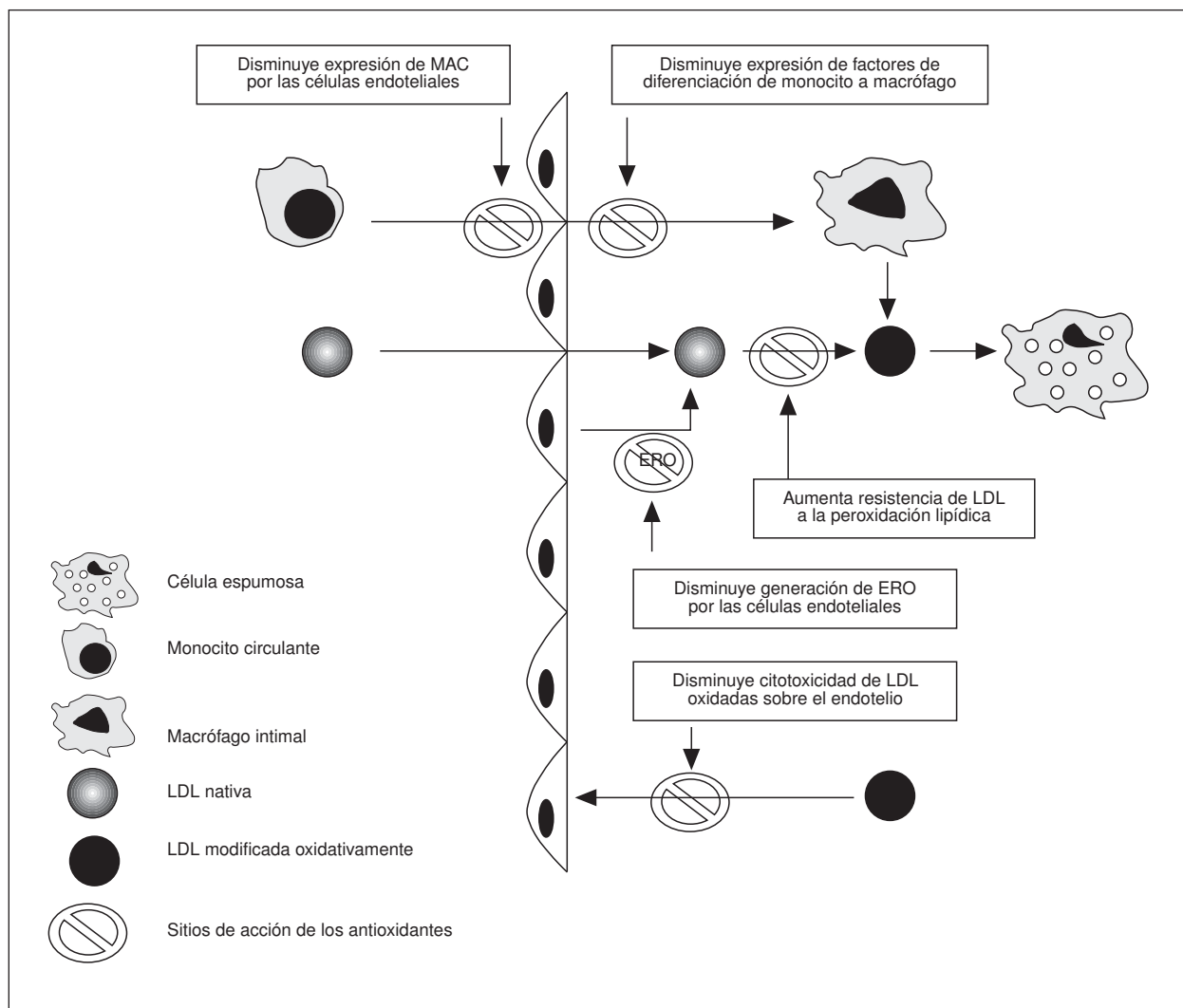


Figura 1. Patogénesis de la aterosclerosis y mecanismos de acción de los antioxidantes. ERO: especies reactivas de oxígeno; MAC: moléculas de adhesión intercelular; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

debe encontrarse en un medio con una baja tensión de oxígeno y una baja concentración de coantioxidantes. En general, estas condiciones no son las que enfrentan las lipoproteínas en el plasma<sup>26,34</sup>.

Debe mencionarse que aún no está totalmente claro si el grado de inhibición de la oxidación de las LDL es un indicador fiable y directo del poder antiaterogénico de una intervención, dado que en experimentos con animales se ha hallado que intervenciones antioxidantes en ocasiones no logran disminuir la progresión de la aterosclerosis aórtica<sup>35</sup>.

Hay múltiples factores que afectan la concentración plasmática de antioxidantes, especialmente la diabetes mellitus<sup>36</sup> y el tabaquismo dentro de los factores de riesgo coronario mayores. Se ha podido

establecer que el tabaquismo agota sensiblemente las reservas antioxidantes a múltiples niveles, y que los antioxidantes que primero se consumen como consecuencia de la exposición al humo del cigarrillo son los liposolubles (predominantemente licopeno y alfatocoferol), de especial importancia por su acción en las LDL.

Los pasos en que interviene la capacidad antiaterogénica de los antioxidantes se explican de manera correlativa con la patogénesis de la aterosclerosis en la figura 1.

#### Evidencias clínicas sobre los antioxidantes en las enfermedades cardiovasculares

En esta sección nos ocuparemos de la evidencia acumulada sobre los efectos de tres compuestos

**Tabla 2. Valores séricos de antioxidantes asociados con menor riesgo de enfermedad cardiovascular**

Antioxidantes	Rango de corte (uM/l)
Vitamina E	< 27,5–30
Betacaroteno	< 0,4–0,5
Vitamina C	< 40–50
Vitamina A	< 2,2–2,8

que han sido ampliamente estudiados en las dos décadas pasadas en relación con la aparición de episodios cardiovasculares mayores, la muerte por cualquier causa y la muerte de origen cardiovascular. El alfatocoferol, el betacaroteno y el ácido ascórbico han sido ampliamente estudiados en este sentido y la mayoría de los esfuerzos en este campo se han dirigido a establecer conclusiones generalizables para estos tres antioxidantes. Vale la pena aclarar que dentro de la categoría “episodios cardiovasculares mayores” se incluyen el infarto de miocardio fatal, el infarto de miocardio no fatal y los acontecimientos cerebrovasculares. A menos que se indique lo contrario, se llamará infarto de miocardio fatal a aquel que se acompaña de la muerte del paciente en los primeros 28 días posteriores a su presentación.

Tras la descripción de la “paradoja francesa” (dieta rica en grasas saturadas acompañada de una baja tasa de enfermedad coronaria) se despertó un gran interés por el papel que la ingesta de antioxidantes pudiera tener en su explicación. Se efectuaron estudios transversales en poblaciones de diferentes características en los que se hallaba una fuerte correlación inversa entre las concentraciones séricas de vitaminas antioxidantes y la mortalidad cardiovascular. Incluso se llegaron a establecer valores por debajo de los cuales aumentaba notablemente la mortalidad cardiovascular para cada antioxidante (tabla 2)<sup>37</sup>.

Sin embargo, comenzaron a surgir dudas acerca de la interferencia de muchos posibles factores de confusión en dicha asociación negativa, dado que en la mayoría de las sociedades los individuos con menor ingesta de frutas y vegetales también son los que más portan otros factores de riesgo cardiovascular asociados con el estilo de vida. A raíz de ello, además de continuar estudios descriptivos en poblaciones con diferentes características, se iniciaron varios estudios de cohorte con un gran número de participantes y tiempos de seguimiento muy prolongados. En la última década se llevaron a cabo algunos ensayos clínicos controlados particulares para cada antioxidante.

### Vitamina C (ácido ascórbico)

Evaluando primero los estudios con objetivos indirectos, en el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*)<sup>38</sup> se analizó de manera transversal la asociación entre la ingestión de vitamina C y el grosor del complejo íntima-media medido en las carótidas por ecografía, encontrándose una asociación negativa en varones mayores de 55 años que no estuvieran en tratamiento dietético para ninguna enfermedad específica. En una línea similar, en el estudio CLAS (*Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study*)<sup>39</sup> se realizó un seguimiento de dos años en pacientes que habían sido sometidos a cirugía de revascularización coronaria, buscando una asociación entre la ingesta total de vitamina C y la progresión de la aterosclerosis valorada por angiografía coronaria seriada. El índice de ingesta de vitamina C no afectó la tasa de progresión de la aterosclerosis.

En general los estudios de observación indican que el consumo de vitamina C por encima de la recomendación dietética diaria (60 mg) no disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular. En la encuesta NHANES I (*National Health And Nutrition Examination Survey I*) de EE.UU.<sup>40</sup> se cuantificaron los índices de mortalidad estándar (mortalidad en la muestra dividida por la mortalidad general entre todos los norteamericanos de raza blanca) en 11.348 individuos de ambos sexos de entre 25 y 74 años, encontrándose un riesgo relativo (RR) de mortalidad por enfermedad cardiovascular de 0,58 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,41–0,78) para varones y de 0,75 (IC del 95%, 0,55–0,99) para mujeres que tenían un consumo de vitamina C por lo menos superior a 50 mg/día en 10 años de seguimiento. Sin embargo, el efecto sólo se observó en los que empleaban suplementos. En el estudio de los profesionales de la salud de EE.UU. (HPFS) (*Health Professionals Follow-up Study*)<sup>41</sup>, se siguió a 39.910 varones de entre 40 y 75 años durante unos 4 años, encontrándose un RR de enfermedad cardiovascular de 0,83 para los varones en el quintil superior de ingesta de vitamina C antes de corregir para la ingesta de otros antioxidantes. Sin embargo, al realizar esta corrección se perdió la asociación negativa e incluso el RR se hizo ligeramente positivo, de 1,25 (IC del 95%, 0,91–1,71). Debe hacerse hincapié en que esta población tenía en general una ingesta alta de vitamina C, de forma que no se pudo evaluar el efecto de la suplementación en situaciones carenciales.

Con la intención de esclarecer este punto se realizó un estudio para buscar una asociación entre concentraciones séricas de vitamina C en ayunas



y enfermedad cardiovascular en una población con una ingesta inferior a la recomendación diaria. Se siguió a 1.065 varones de 42, 48, 54 o 60 años durante un promedio de 8,7 años en Kuopio (Finlandia<sup>42</sup>), hallándose un RR de infarto de miocardio de 3,5 (IC del 95%, 1,8–6,7) en personas con deficiencia de vitamina C (concentración sérica < 11,4 M/l) con respecto a quienes no la tenían. Después de corregir para varios factores dietéticos y no dietéticos el RR siguió siendo positivo, de 2,5 (IC del 95%, 1,3–5,2). Esto constituyó una importante evidencia a favor del uso de vitamina C en poblaciones con deficiencias nutricionales.

Buscando evaluar el efecto de la ingesta de vitamina C sobre la enfermedad cardiovascular en mujeres con un factor de riesgo, se realizó en Iowa (EE.UU.) un estudio de cohorte en 34.486 mujeres posmenopáusicas<sup>43</sup>, hallándose tras unos 7 años de seguimiento un RR de 1,49 (IC del 95%, 0,96–2,30) entre el quintil superior e inferior de ingesta total de vitamina C.

Dada la inconsistencia de los hallazgos epidemiológicos sobre la vitamina C y la enfermedad cardiovascular, se ha postulado que el efecto positivo puede estar en la estabilización de la placa y prevención de acontecimientos agudos coronarios. Debe destacarse que en la encuesta NHANES III se halló una asociación negativa significativa entre la presencia de angina y las concentraciones séricas de vitamina C entre personas con una ingesta valorable de alcohol<sup>44</sup>. Explorando este fenómeno en pacientes con patología cardiovascular preexistente, se analizaron 149 pacientes poscateterismo cardíaco<sup>39</sup>, encontrando una desigualdad relativa (*odds ratio* [OR]) de 0,59 (IC del 95%, 0,40–0,89) en la presencia de angina inestable entre pacientes con concentraciones séricas bajas y altas de vitamina C.

Los resultados de los principales estudios clínicos con vitamina C se resumen en la tabla 3. De acuerdo con la evidencia recogida hasta hoy, no es recomendable el uso de suplementos de vitamina C en personas bien nutridas con el fin de evitar enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, esto no significa que no sea recomendable la ingesta de frutas y verduras ricas en vitamina C, que además contienen múltiples nutrientes con efectos saludables y desplazan de la dieta alimentos proaterogénicos. El efecto de la vitamina C de la dieta o de la ingesta o de suplementos sobre la aparición de angina de pecho debe ser mejor estudiado antes de hacer recomendaciones definitivas.

**Tabla 3. Principales estudios sobre vitamina C y enfermedad cardiovascular**

Estudio (referencia)	Calidad de la evidencia	Conclusiones y comentarios
NHANES I <sup>40</sup>	Nivel III	Ingesta total de vitamina C > 50 mg/día se asociaba negativamente con ECV
HPFS <sup>41</sup>	Nivel III	No se halló efecto de la ingesta total de vitamina C en ECV en una población con ingesta habitual alta de vitamina C
KUOPIO <sup>42</sup>	Nivel III	Los individuos con deficiencia dietética de vitamina C presentaron mayor riesgo de ECV
IOWA <sup>43</sup>	Nivel III	El nivel de ingesta de vitamina C no se asoció con ECV; se halló un ligero aumento de riesgo de ECV en el grupo con más ingesta de vitamina C

ECV: enfermedad cardiovascular.

### Betacaroteno

Se han identificado cerca de 600 carotenoides en la naturaleza<sup>45</sup>, de los cuales por lo menos 40 han sido aislados de los alimentos, siendo los más abundantes el alfa y betacaroteno, licopeno, luteína, zeaxantina y betacriptoxantina. Se han establecido asociaciones entre varios de ellos y las enfermedades cardiovasculares, pero el más estudiado es sin duda el betacaroteno.

En un estudio de cohorte en población preferentemente anciana (55–95 años) llevado a cabo en Rotterdam (Holanda), se analizó la incidencia de infarto de miocardio en 4.802 personas de ambos sexos durante un seguimiento de 4 años, valorando además la ingesta de antioxidantes mediante encuesta dietética completa<sup>46</sup>. El RR corregido de infarto de miocardio entre los terciles superior e inferior de ingesta de betacaroteno fue de 0,55 (IC del 95%, 0,34–0,83), con una asociación más fuerte entre fumadores actuales o ex fumadores.

En el estudio HPFS<sup>41</sup> ya descrito, se halló una notable disminución del riesgo de presentar enfermedad cardiovascular entre los varones que consumían una dieta rica en carotenoides totales. El beneficio, sin embargo, se observó sólo en fumadores actuales o ex fumadores, con un RR de 0,3 (IC del 95%, 0,11–0,82) para fumadores actuales y un RR de 0,6 (IC del 95%, 0,38–0,94) para ex fumadores.

Dos estudios de casos y controles han puesto de manifiesto el efecto del contenido en carotenoides del organismo sobre las enfermedades cardiovasculares, uno de ellos valorando concentraciones en

plasma y otro en tejido adiposo. En el primer estudio<sup>47</sup> se analizaron muestras de plasma, que habían sido tomadas entre 7 y 14 años atrás, en 123 individuos que presentaron un infarto de miocardio y en 246 controles apareados según edad, sexo y otras variables con los casos (dos controles por cada caso). Las concentraciones plasmáticas bajas de carotenoides se asociaron con un riesgo incrementado de infarto; sin embargo, una vez más la asociación sólo fue evidente para fumadores. En el estudio EURAMIC (*EUropean Study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Breast Cancer*)<sup>48</sup>, se determinaron las concentraciones de varios carotenoides en el tejido adiposo de 683 pacientes con infarto de miocardio no fatal y en 727 controles, hallando un RR de 2,39 (IC del 95%, 1,35-4,25) entre el quintil superior y el inferior de cifras de betacaroteno para los fumadores. Análisis posteriores de los mismos datos revelaron, sin embargo, que esta asociación desaparecía al corregir para la concentración de licopeno en tejido adiposo.

Estos hallazgos suscitan una pregunta importante: ¿por qué en la mayoría de los estudios el betacaroteno sólo se asocia negativamente con enfermedad cardiovascular en los fumadores o ex fumadores? La posible explicación radica en la comprobación experimental de que la exposición al humo de cigarrillo es capaz de destruir varios antioxidantes en el plasma, siendo el licopeno el primero en desaparecer. Dado que en el estudio EURAMIC la asociación más fuerte se encontró con el licopeno, y que la asociación negativa con el betacaroteno desapareció al corregir para el licopeno, se cree que el betacaroteno puede actuar simplemente como un indicador de la ingesta de licopeno u otros carotenoides y no tener ningún efecto biológico sobre la aterosclerosis. Sin embargo, este tema requiere más investigaciones, dado que en mujeres no todos los estudios de observación han hallado diferencias entre fumadoras y no fumadoras<sup>43,49,50</sup>.

Uno de los estudios clínicos más importantes sobre el efecto del betacaroteno en las enfermedades cardiovasculares es el ATBC (*Alpha Tocopherol, Beta-Carotene Lung Cancer Prevention Study*)<sup>51</sup>, iniciado en 1985 en Finlandia y cuyo objetivo principal era evaluar el efecto de estos dos antioxidantes sobre la incidencia de cáncer pulmonar. Se estudió a 27.721 varones de entre 50 y 69 años, que fueron aleatorizados para recibir betacaroteno (20 mg/día), alfatocoferol (50 UI/día), ambos o ninguno (placebo) durante un período de seguimiento promedio de 6,1 años. Los individuos asignados a betacaroteno presentaron un 11% más mortalidad

cardiovascular y un riesgo de infarto de miocardio inalterado con respecto al grupo placebo. Tratando de buscar un efecto entre los pacientes con enfermedad vascular previa en este mismo estudio<sup>52</sup>, se seleccionó a 1.862 fumadores con el mismo rango etáreo pero con enfermedad cardiovascular previa y, en un seguimiento de 5,3 años, se valoró la presencia de acontecimientos cardiovasculares mayores. La suplementación con betacaroteno no sólo no redujo la aparición de acontecimientos, sino que aumentó significativamente la mortalidad vascular.

En otro estudio clínico controlado, diseñado principalmente para evaluar el efecto de la suplementación con betacaroteno en la aparición de cáncer de piel (SCPS) (*Skin Cancer Prevention Study*), se estudió a 1.720 individuos de ambos sexos con una edad media de 63,2 años durante un período de seguimiento de 4,3 años<sup>53</sup>. La suplementación con 50 mg/día de betacaroteno no surtió ningún efecto sobre la mortalidad total o por enfermedad cardiovascular, aunque las concentraciones plasmáticas iniciales de betacaroteno sí se correlacionaron negativamente con ambos parámetros (RR de muerte, 0,52 [IC del 95%, 0,44-0,87] y RR de muerte cardiovascular, 0,57 [IC del 95%, 0,34-0,95]).

En el estudio CARET (*Carotene And Retinol Efficacy Trial*)<sup>54</sup>, que incluyó a 18.314 individuos de ambos sexos con antecedentes de tabaquismo o exposición a asbestos durante un período de seguimiento de 4 años, se encontró que la suplementación con 30 mg/día de betacaroteno no disminuía la incidencia de enfermedad cardiovascular e incluso aumentó en un 26% las muertes por esta causa (IC del 95%, -1 a 61%).

En otro estudio clínico realizado en el marco del *Physicians Health Study* (PHS)<sup>55</sup>, se aleatorizaron 22.071 médicos del sexo masculino de entre 40 y 84 años de edad para recibir 50 mg/día de betacaroteno o placebo y se comparó la incidencia de cánceres, de muerte por cáncer, de cardiopatía isquémica y de enfermedad cerebrovascular durante un seguimiento de 12 años. No existieron diferencias en la incidencia de ninguna de las variables dependientes entre los dos grupos.

Como se puede apreciar, las evidencias en torno al betacaroteno y las enfermedades cardiovasculares son erráticas, contradictorias y no concluyentes, por lo que se ha generado una gran polémica respecto a la pertinencia de la recomendación de consumir alimentos ricos en betacaroteno o a su suplementación<sup>56</sup>. A pesar de ello, se puede generalizar de manera aproximada que en los estudios de

observación se detecta una asociación negativa entre el betacaroteno sérico o dietético y las enfermedades cardiovasculares, mientras que en los estudios clínicos con suplementos de betacaroteno los resultados han sido sistemáticamente adversos. Se ha postulado que la suplementación durante períodos relativamente cortos no es capaz de contrarrestar el efecto de toda una vida de fumador. Sin embargo, en el PHS sólo el 11% de los participantes eran fumadores, y tampoco se pudo evidenciar un efecto beneficioso. Los principales estudios sobre betacaroteno y enfermedad cardiovascular se resumen en la tabla 4.

Se ha comprobado que el betacaroteno a dosis elevadas es capaz de inhibir la absorción de varios carotenoides esenciales, especialmente la luteína<sup>57</sup>, que ha demostrado una asociación negativa con la enfermedad cerebrovascular<sup>41</sup>.

Buscando establecer si las dosis bajas de betacaroteno son capaces de producir un efecto favorable sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular, se ha iniciado en Francia el estudio SUVIMAX<sup>58</sup>, que emplea dosis de betacaroteno de tan sólo 6 mg/día, recogiendo datos sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular mortal y no mortal por medio de redes informáticas. Habrá que estar atentos a sus resultados.

En suma, es recomendable seguir una dieta rica en frutas y vegetales que contengan carotenoides, lo cual está comprobado que consigue elevar las cifras plasmáticas de betacaroteno<sup>59</sup>, pero no es aconsejable dar suplementos de betacaroteno con el fin de prevenir las enfermedades cardiovasculares.

### Vitamina E (alfatocoferol)

Varios estudios transversales han descrito una asociación negativa entre las concentraciones plasmáticas de vitamina E y la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en la población, incluso en grupos con características étnicas y perfiles de riesgo muy disímiles<sup>37,60,61</sup>. En uno de los estudios más grandes se analizaron datos del consumo dietético de vitamina E e incidencia de enfermedad coronaria para 19 países europeos y 5 no europeos, incluyendo personas con menos de 65 años durante un período de 17 años, y se encontró que la asociación entre alfatocoferol y enfermedad coronaria era fuertemente negativa ( $r = -0,8$ ) y que el efecto de la vitamina E de origen dietético podría explicar en gran medida la llamada "paradoja europea"<sup>62</sup>.

También, como en el caso de las otras vitaminas antioxidantes, se ha evaluado el efecto de la ingesta de vitamina E en estudios de progresión/regre-

**Tabla 4. Principales estudios clínicos sobre betacaroteno y enfermedad cardiovascular**

Estudio (referencia)	Calidad de la evidencia	Conclusiones y comentarios
HPFS <sup>41</sup>	Nivel III	Una dieta rica en carotenoides totales se asociaba a disminución del riesgo de ECV en fumadores y ex fumadores
ROTTERDAM <sup>46</sup>	Nivel III	La ingesta dietética de betacaroteno se asociaba negativamente con la incidencia de infarto de miocardio en individuos de edad, especialmente en fumadores o ex fumadores
EURAMIC <sup>48</sup>	Nivel IV	Los valores de betacaroteno en tejido adiposo no se asociaron con ECV tras corregir para otros carotenoides
ATBC <sup>51</sup>	Nivel I	La suplementación con betacaroteno (20 mg/día) no redujo la incidencia de ECV y es posible que aumentase la mortalidad en pacientes con ECV o sin ella
SCPS <sup>53</sup>	Nivel I	Las concentraciones plasmáticas de betacaroteno se correlacionaron negativamente con la presencia de ECV. La suplementación con 50 mg/día no tuvo ningún efecto
CARET <sup>54</sup>	Nivel I	La suplementación con 30 mg/día no tuvo efecto sobre ECV total y pudo aumentar las muertes por ECV
PHS <sup>55</sup>	Nivel I	La suplementación con 50 mg/día no tuvo efecto sobre ECV incluso durante un tiempo prolongado

ECV: enfermedad cardiovascular.

sión de la aterosclerosis. En el estudio CLAS en pacientes con revascularización coronaria<sup>39</sup>, se observó que los que tenían una ingesta de vitamina E superior a 100 UI/día presentaban una progresión angiográfica significativamente más lenta de la aterosclerosis coronaria que aquéllos con una ingesta menor, independientemente de la asignación o no a fármacos hipolipemiantes.

En el estudio EURAMIC<sup>48</sup> no se evidenció ningún tipo de asociación entre vitamina E de origen dietético y riesgo cardiovascular. Otros estudios europeos con un diseño de casos y controles tampoco han podido demostrar ningún tipo de asociación<sup>63,64</sup> entre vitamina E y riesgo.



Es posible que el no hallar diferencias entre grupos con alta y baja ingesta dietética de vitamina E en estos estudios se deba a la escasa variabilidad de las concentraciones plasmáticas de vitamina E por el escaso uso de suplementos de esta vitamina en los países europeos.

Sin embargo en un estudio finlandés, Knekt et al<sup>65</sup> encontraron una asociación negativa entre enfermedad coronaria fatal e ingesta de vitamina E con la dieta en una cohorte de 5.133 varones y mujeres entre 30 y 69 años seguidos durante 14 años, con una reducción del riesgo del 32% para varones y del 65% para mujeres en el tercil más alto con respecto al tercil más bajo de ingesta de vitamina E. La asociación persistió después de corregir para múltiples posibles factores de confusión, especialmente no dietéticos. Debe aclararse que se trataba de una población con baja ingesta de vitamina E y en muchos casos valores casi deficitarios<sup>66</sup>, lo que sugiere que los resultados no son extrapolables a poblaciones sin estas características.

El mayor estudio de cohorte que se ha realizado para evaluar la relación entre antioxidantes y riesgo cardiovascular es el *Nurse's Health Study* (NHS), que incluyó a 84.245 enfermeras norteamericanas con edades entre los 34 y los 59 años seguidas durante un promedio de 8 años<sup>49</sup>. Se halló un RR de enfermedad coronaria de 0,66 (IC del 95%, 0,50-0,87) entre las mujeres en el quintil más alto de ingesta total de vitamina E con respecto al quintil inferior. Al analizar más los datos se halló que el efecto sólo era patente para quienes consumían más de 100 UI/día, es decir, las usuarias de suplementos de vitamina E. No todas las usuarias de suplementos presentaron un riesgo coronario disminuido, sino que fue entre las que llevaban dos o más años de empleo de suplementos en quienes se observó una fuerte asociación negativa (RR = 0,59 [IC del 95%, 0,38-0,91]), que persistió después de corregir para factores de riesgo coronario e ingesta de otros antioxidantes. El hallazgo de una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular del 41% en un estudio de estas dimensiones constituye una de las evidencias más importantes en el campo de los antioxidantes y la aterosclerosis.

En otra cohorte importante de mujeres, Kushi et al<sup>43</sup> valoraron la asociación entre la ingesta dietética de antioxidantes y la incidencia de muerte coronaria, hallando un RR corregido significativo de 0,38 (IC del 95%, 0,18-0,80) entre el quintil superior y el inferior de ingesta de vitamina E en una muestra de 34.486 mujeres seguidas un promedio de 7 años. En este estudio no se encontró un efecto adicional del uso de suplementos de vitamina E, si

bien sólo un porcentaje mínimo de las participantes consumían más de 100 UI/día.

En cuanto a cohortes masculinas, en el ya mencionado HPFS<sup>41</sup> 39.910 varones fueron seguidos durante un promedio de 4 años tras haber recogido al inicio datos de ingesta de vitamina E. Se observó que los que consumían más de 60 UI/día presentaban un RR de enfermedad coronaria de 0,64 (IC del 95%, 0,49-0,83) con respecto a aquellos que consumían menos de 7,5 UI/día. Al analizar separadamente los usuarios de suplementos en cantidades iguales o superiores a 100 UI/día, se encontró un RR muy similar (0,64 [IC del 95%, 0,47-0,84]), es decir, no se pudo constatar un efecto adicional importante por encima de las 60 UI/día de vitamina E.

Para evaluar específicamente el efecto del uso de suplementos vitamínicos en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y total en una población de riesgo se siguió una cohorte en el marco del estudio EPESE (Epidemiologic Studies of the Elderly)<sup>67</sup>, en el que se incluyeron 11.178 personas con edades entre los 67 y los 105 años seguidas durante un promedio de 7 años. Se observó un RR de mortalidad total de 0,66 (IC del 95%, 0,53-0,83) y un RR de mortalidad cardiovascular de 0,53 (IC 95%, 0,25-0,87) entre usuarios de suplementos de vitamina E al inicio del seguimiento comparados con los no usuarios de vitamina E. Se encontró una muy discreta disminución adicional del riesgo entre quienes eran además usuarios de suplementos de vitamina C.

A pesar del hallazgo sistemático de un beneficio del consumo alto de vitamina E en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en varios estudios de cohorte, es posible que hubiese existido un sesgo sistemático derivado de que eran los participantes en los estudios quienes escogían su ingesta de vitamina E, de modo que los individuos más preocupados por su salud y con un estilo de vida más favorable podían estar autoseleccionándose para pertenecer a grupos con ingestas elevadas de vitamina E. De todas formas, las personas que se autoseleccionan suelen tener una ingesta alta de varios antioxidantes, pero en los estudios con vitamina C no se han encontrado beneficios comparables. Varios de estos posibles factores de confusión han sido corregidos en la mayoría de los estudios mencionados, pero no se puede descartar la existencia de factores adicionales desconocidos para los que no es posible corregir. En caso de que un factor de dicha índole exista, debe estar estrechamente ligado a la ingesta de vitamina E y debe actuar como un potente predictor de riesgo<sup>68</sup>.

Un efecto que hace suponer que el empleo de suplementos de vitamina E actúa interfiriendo en los mecanismos patogénicos de la aterosclerosis es que el beneficio tarda aproximadamente dos años en aparecer; el mismo tiempo que tarda en aparecer el beneficio clínico y morfológico en los estudios de regresión con intervenciones para disminuir el colesterol<sup>69,70</sup>. Para clarificar estos puntos, se han efectuado 4 estudios clínicos controlados y aleatorios con suplementos de vitamina E y el objetivo (principal o secundario) de incidencia de episodios clínicos coronarios.

En el ya descrito estudio ATBC<sup>71</sup>, los grupos con suplementación de 50 mg/día de vitamina E no presentaron un riesgo disminuido de mortalidad coronaria, y tan sólo una reducción no significativa del 4% en la aparición de episodios no fatales. Tampoco se evidenció reducción del riesgo de angina en pacientes con enfermedad coronaria previa, aunque en individuos sanos al inicio se puso de manifiesto una ligera disminución en su incidencia con el suplemento de vitamina E<sup>72</sup>. En cuanto a los resultados primarios del estudio, los hallazgos no fueron diferentes al analizar separadamente los individuos con enfermedad coronaria previa<sup>52</sup>.

En el estudio CHAOS (*Cambridge Heart and AntiOxidants Study*)<sup>73</sup>, se incluyeron 2.002 pacientes con enfermedad coronaria previa, de los cuales 1.035 fueron aleatorizados para recibir una dosis de 800 o 400 mg/día de vitamina E durante un período de seguimiento de 510 días. La reducción de riesgo en este estudio es la mayor que haya sido descrita hasta la fecha en un estudio clínico controlado de antioxidantes y riesgo cardiovascular, con un RR de acontecimientos mayores de 0,53 (IC del 95%, 0,34–0,83) y un RR de infarto de miocardio no fatal de 0,23 (IC del 95%, 0,11–0,47). Las diferencias entre el grupo de intervención y el grupo placebo se comenzaron a hacer evidentes después de un año de iniciada la intervención.

En un gran estudio realizado en supervivientes de infarto de miocardio, el GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico*)<sup>74</sup>, se realizó una suplementación con 300 mg/día de vitamina E durante un período de seguimiento promedio de 3,5 años en 11.324 individuos de ambos sexos. No se evidenció disminución del riesgo de muerte, enfermedad cardiovascular no fatal o acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de alfatocoferol.

Por último, en el estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*)<sup>75</sup>, que se llevó a cabo en pacientes con enfermedad coronaria previa o diabetes más otro factor de riesgo cardiovascular, y

**Tabla 5. Principales estudios sobre vitamina E en la enfermedad cardiovascular (ECV)**

Estudio (referencia)	Calidad de la evidencia	Conclusiones y comentarios
EURAMIC <sup>48</sup>	Nivel IV	No asociación entre vitamina E en tejido adiposo y ECV en una muestra con escasa variabilidad en la ingesta de vitamina E
Knekt et al <sup>65</sup>	Nivel III	Correlación negativa entre vitamina E y ECV en poblaciones con ingesta y/o valores plasmáticos bajos o francamente deficitarios
NHS <sup>49</sup>	Nivel II	Se logró demostrar una reducción importante del riesgo en una gran cohorte de mujeres para usuarias de suplementos de vitamina E > 100 UI/día durante más de 2 años
Kushi et al <sup>43</sup>	Nivel III	Correlación negativa entre ingesta dietética de vitamina E y ECV
HPFS <sup>41</sup>	Nivel III	Correlación negativa entre ingesta de vitamina E y ECV entre varones para ingestas superiores a 60 UI/día
EPESE <sup>67</sup>	Nivel III	La ingesta de suplementos de vitamina E se correlacionó negativamente con ECV en población anciana
ATBC <sup>71</sup>	Nivel I	No beneficio de suplementación con 50 UI/día de vitamina E sobre ECV en fumadores
CHAOS <sup>73</sup>	Nivel II	Reducción del 77% en la incidencia de ECV no fatal con suplementación de 400 UI/día de vitamina E en pacientes con ECV previa
GISSI <sup>74</sup>	Nivel I	No disminución del riesgo de ECV con suplementación de 300 mg/día de vitamina E en supervivientes de infarto de miocardio
HOPE <sup>75</sup>	Nivel I	No reducción del riesgo de ECV en pacientes con alto riesgo de ECV por la suplementación con vitamina E 400 UI/día

que incluyó a 9.541 pacientes mayores de 55 años, no se evidenciaron diferencias en el grupo de suplementación con vitamina E 400 UI/día (n = 4.761) y el grupo placebo en incidencia de episodios cardiovasculares mayores, muerte por enfermedad coronaria, enfermedad coronaria no fatal o eventos cerebrovasculares. El tiempo de seguimiento fue de 4,5 años.

Los principales estudios sobre vitamina E y riesgo vascular se resumen en la tabla 5.

En resumen, el único estudio clínico controlado que ha demostrado un efecto beneficioso de la

vitamina E sobre la aparición de enfermedad coronaria ha sido el CHAOS. En un principio se pensó que la ausencia de diferencias entre los grupos de suplementación y placebo en el ATBC podía atribuirse a una baja dosis (50 UI/día, inferior a las 100 UI/día que reportaron beneficio en el NHS). Sin embargo, en los estudios GISSI y HOPE se emplearon dosis similares a las de CHAOS, ambos fueron aleatorios, controlados y con un tiempo de seguimiento y tamaño muestral superiores al CHAOS, y a pesar de ello tampoco pudieron demostrar efectos beneficiosos. Por tanto, a pesar de las evidencias de estudios de observación que sugerían el empleo de suplementos de vitamina E para prevenir el riesgo cardiovascular, hoy por hoy no se puede aconsejar su uso con esta finalidad<sup>76</sup>. Además, se necesitan estudios dirigidos a la evaluación de su efecto en grupos particulares aún no suficientemente estudiados, como mujeres y pacientes de bajo riesgo.

### Otros antioxidantes

Existe una serie de antioxidantes cuyo papel en el mantenimiento de la salud humana aún no ha sido esclarecido, pero que están comenzando a ser investigados con mucho interés y constituyen una importante alternativa para el futuro. En esta sección se comentarán algunos de ellos, sin pretender realizar una revisión exhaustiva para cada uno, objetivo que se encuentra fuera de los alcances de este artículo.

### Licopeno

El licopeno es un carotenoide altamente lipofílico, que se caracteriza por carecer de anillos cíclicos y poseer un gran número de dobles enlaces conjugados; se encuentra primordialmente en el tomate y sus productos derivados en la dieta occidental, aunque también lo contienen otras frutas de color rojo<sup>77</sup>. Sus características químicas le confieren un gran poder antioxidante; de hecho el licopeno ha demostrado ser el carotenoide con mayor capacidad de neutralizar radicales de oxígeno *singlet* ( $^1\text{O}_2$ )<sup>78</sup>. La absorción intestinal del licopeno presente en el tomate y sus derivados aumenta cuando éstos se calientan antes de la ingestión o cuando son ingeridos junto con una comida grasa<sup>79</sup>.

El licopeno ha demostrado ser capaz de disminuir la oxidabilidad de las LDL cuando se administra en jugo de tomate durante suplementación a corto plazo (4 semanas)<sup>80</sup>, pero cuando se ha evaluado su actividad antioxidante de forma aislada *in vitro* no se ha encontrado que disminuya la propensión de las LDL a la peroxidación lipídica<sup>81</sup>. Es de resaltar que el licopeno carece totalmente de ac-

tividad de provitamina A, y que sus concentraciones plasmáticas no son consistentemente menores en fumadores que en no fumadores<sup>82,83</sup>; debido a esto, se ha puesto en duda su capacidad antioxidante *in vivo*, y se están atribuyendo sus efectos de retraso del desarrollo de aterosclerosis a otros mecanismos. Una de estas hipótesis proviene de un estudio en el cual se realizó una adición de licopeno a cultivos de macrófagos, con lo que se obtuvo una disminución del 73% en la síntesis de colesterol y un aumento de 34% en la captación y degradación de LDL<sup>84</sup>. Al evaluar los mismos autores los efectos de la suplementación con 60 mg/día de licopeno en pacientes durante tres meses, se encontró una disminución del 14% del cLDL, sin cambios en otras fracciones lipoproteicas.

La evidencia epidemiológica que sustenta el valor del licopeno como factor protector de enfermedad coronaria es escasa y no se han efectuado ensayos clínicos controlados y aleatorios para aclarar su papel en ese sentido. A pesar de ello, en el estudio EURAMIC ya mencionado<sup>66</sup> se midieron las concentraciones de licopeno en el tejido adiposo de 662 supervivientes de infarto de miocardio y de 717 controles, encontrando una disminución del 48% del riesgo en el quintil superior de concentración de licopeno en tejido adiposo frente al quintil inferior. Para cada quintil se obtuvo una disminución significativa. En el marco del estudio ARIC, se analizó la concentración de licopeno sérico tres años después de la estimación de la aterosclerosis asintomática mediante ultrasonografía carotídea<sup>85</sup>. Los individuos con las concentraciones más altas de licopeno tuvieron menor riesgo de hallarse por encima del percentil 90 de aterosclerosis asintomática, aunque la asociación no alcanzó significación estadística. En el subestudio de Málaga del EURAMIC<sup>86</sup> se encontró una disminución del 60% del riesgo de infarto entre los quintiles superior e inferior de licopeno en tejido adiposo, incluso después de corregir para edad, historia familiar de enfermedad coronaria y tabaquismo. Por último, en un pequeño estudio de casos y controles<sup>47</sup> se determinó el licopeno sérico en 246 controles y en 123 pacientes con infarto de miocardio entre 7 y 14 años antes, encontrando una reducción de 25% del riesgo de infarto entre quintiles, pero sin un efecto dosis-respuesta y con una asociación que no alcanzó significación estadística. La evidencia epidemiológica sobre el licopeno y la enfermedad cardiovascular se resume en la tabla 6.

### Polifenoles

Los polifenoles son un grupo de compuestos presentes sobre todo en hojas, frutos, corteza e in-

**Tabla 6. Principales estudios sobre licopeno y enfermedad cardiovascular**

Estudio (referencia)	Calidad de la evidencia	Conclusiones y comentarios
Street et al <sup>47</sup>	Nivel IV	Reducción no significativa de 25% de riesgo de infarto de miocardio entre quintiles de licopeno sérico, sin relación dosis-efecto
ARIC <sup>85</sup>	Nivel IV	Las personas con las concentraciones más altas de licopeno sérico tuvieron menos aterosclerosis carotídea, sin significación estadística
EURAMIC <sup>66</sup>	Nivel IV	Reducción del 48% del riesgo de infarto de miocardio entre quintiles de licopeno en tejido adiposo, incluso después de corregir para otros factores
EURAMIC <sup>86</sup> (Subestudio Málaga)	Nivel IV	Reducción del 60% del riesgo de infarto de miocardio entre quintiles de licopeno en tejido adiposo, incluso después de corregir para otros factores

cluso madera de vegetales, que, como su nombre indica, poseen varios anillos fenólicos unidos por diferentes radicales hidrocarbonados, que les otorgan su especificidad. Varios de ellos confieren un color amarillo (flavus) a los tejidos vegetales en que se encuentran, por lo que se han llamado “flavonoides”. Generalmente en la naturaleza se encuentran conjugados con azúcares para aumentar su hidrosolubilidad; para el análisis bioquímico los flavonoides se hidrolizan a las agliconas correspondientes. Múltiples polifenoles han recibido atención en relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares; los más estudiados son los presentes en el té y en el vino.

#### *Polifenoles del vino*

Más de 60 estudios prospectivos han encontrado una asociación inversa entre el consumo moderado de bebidas alcohólicas y el riesgo cardiovascular<sup>87</sup>, aunque el efecto ha sido más acusado para el vino<sup>88</sup>. Parte de este efecto adicional puede ser explicado por su contenido de flavonoides antioxidantes, pero aún no es posible establecer el papel de variables de confusión, como ingesta de frutas y vegetales diversos. El vino tiene un contenido de flavonoides que oscila entre 1,700 y 11,000 M<sup>89</sup>, siendo el resveratrol y la quercetina las principales moléculas con capacidad antioxidante. El vino tinto tiene un mayor contenido de flavonoides que el blanco y ha demostrado ser capaz de inhibir la oxi-

**Tabla 7. Principales polifenoles en el té verde y negro**

Té verde	Té negro
(-)-epicatequina	Teoflavina
(-)-epicatequina-3-galato	Teorubigina
(-)-epigallocatequina	
(-)-epigallocatequina-3-galato	

dación de las LDL *in vitro* por un efecto independiente de su contenido en alcohol<sup>90</sup>. La quercetina y el resveratrol han demostrado inhibir la oxidación de las LDL *in vitro*, con diferencias en su potencia antioxidante<sup>91</sup>, además de poseer un efecto antiagregante plaquetario<sup>92</sup>. Buscando obtener los beneficios del consumo de vino sin los efectos indeseables de un potencial consumo de alcohol, se ha indagado la existencia de estos flavonoides en el jugo de uva; sin embargo, al parecer los flavonoides se encuentran en la piel y las pepitas de la uva y, por tanto, es durante el proceso de maduración cuando el vino se carga de flavonoides antioxidantes<sup>89</sup>.

Sin duda las poblaciones con una ingesta moderada de vino presentan una menor incidencia de enfermedad coronaria; sin embargo, dados los importantes antecedentes de intervenciones que se consideraron beneficiosas a partir de estudios ecológicos o prospectivos observacionales y que resultaron carecer de efecto en estudios clínicos controlados (p. ej., el betacaroteno y la vitamina E), por ahora hay que mantener una actitud prudente ante la ingesta de vino en prevención cardiovascular<sup>87</sup>.

#### *Polifenoles del té*

Las hojas de la planta *Camellia sinensis* son bebidas en infusión en cerca de 30 países del mundo, siendo el té la segunda bebida más consumida en todo el mundo después del agua, con un consumo promedio per cápita de 120 ml/día<sup>93</sup>. De acuerdo con el procesamiento de las hojas antes de elaborar la infusión, existe té verde y té negro, y en cada parte del mundo se consume uno de estos dos tipos, aunque el negro es consumido en el 80% de los lugares en que se bebe té. Aproximadamente el 30% del peso seco de las hojas de té son polifenoles, de los cuales los más importantes son los flavonoles conocidos como catequinas. El contenido de catequinas de los distintos tipos de té es diferente (tabla 7).

El consumo de té verde se ha asociado con menor incidencia de enfermedad coronaria<sup>94</sup>, además de haber demostrado reducir los valores de coleste-



rol y la presión arterial<sup>95</sup>; sin embargo, apenas está empezando a aparecer evidencia de que estos efectos pueden deberse a uno de los polifenoles, en especial la (-)-epigallocatequina-3-galato<sup>93</sup>, de manera que aún no es posible realizar una recomendación de suplementación con té o sus polifenoles. De todos modos, estudios epidemiológicos recientes sugieren que existe una relación inversa entre el consumo de té (y otros alimentos ricos en flavonoides) y las enfermedades cardiovasculares<sup>96-99</sup>, aunque también hay excepciones notables<sup>100</sup>. Un estudio clínico muy reciente<sup>101</sup> demuestra que el consumo de té negro a corto y a largo plazo revierte la disfunción endotelial presente en pacientes con enfermedad coronaria, por lo que en el futuro próximo seguramente se llevarán a cabo más estudios aleatorios del consumo de té y se podrán definir recomendaciones para la población en general y los individuos con riesgo cardiovascular en particular.

## Bibliografía

1. American Heart Association. 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association, 1998.
2. Frei B. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction. *PSEBM* 1999;222:196-204.
3. Goldstein HL, Ho YK, Basu SK. Binding site on macrophages that mediate uptake and degradation of acylated LDL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:333-7.
4. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Modifications of LDL that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
5. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992;13:341-90.
6. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793-5.
7. Díaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:408-16.
8. Colles SM, Irwin KC, Chisolm GM, et al. Roles of multiple oxidized LDL lipids in cellular injury: dominance of 7-beta hidroperoxycholesterol. *J Lipid Res* 1996;37:2018-28.
9. Navab M, Imes SS, Hama SY, Hough GP, Ross LA, Bork RW. Monocyte transmigration induced by oxidation of LDL in cocultures of human aortic endothelial cells. *J Clin Invest* 1991;88:2039-46.
10. Mecocci P, Polidori MC, Troiano M, L, Cherubini A, Cecchetti R, Pini G. Plasma antioxidants and longevity: a study in healthy centenarians. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1243-8.
11. Retsky KL, Frei B. Vitamin C, prevents ion-dependent initiation and propagation of lipid peroxidation in human LDL. *Biochim Biophys Acta* 1995;1257:279-87.
12. Princen HM, Van Poppel G, Vogelzang C, Buytenhek R, Kok FJ. Supplementation with vitamin E but not beta-carotene protects LDL from lipid peroxidation in vitro. Effect of cigarette smoking. *Arterioscler Thromb* 1992;12:554-62.
13. Fuller CJ, Grundy SM, Norkus EP, Jialal I. Effect of ascorbate supplementation on low density lipoprotein oxidation in smokers. *Atherosclerosis* 1996;119:139-50.
14. Jialal I, Grundy SM. Preservation of the endogenous antioxidants during the oxidative modification by ascorbate but not probucol. *J Clin Invest* 1991;87:597-601.
15. Jialal I, Grundy SM. Effect of dietary supplementation with alpha-tocopherol on the oxidative modification of LDL. *J Lipid Res* 1992;33:899-900.
16. Princen HM, Van Duyvenvoorde W, Buytenhek R, van der Laarse A, van Poppel G, Gevers Leuven JA. Supplementation with low doses of vitamin E protects LDL from lipid peroxidation in men and women. *Arterioscler Thromb* 1995;15:325-33.
17. Fuller CJ, Huet BA, Jialal I. Effect of increasing doses of alpha-tocopherol in providing protection of low density lipoproteins to oxidation. *Am J Cardiol* 1998;81:231-3.
18. Jialal I, Fuller CJ, Huet BA. The effect of alpha tocopherol supplementation on LDL oxidation: a dose-response study. *Arterioscler Thromb* 1995;15:190-7.
19. Mosca L, Rubenfire M, Mandel C, Rock C, Tarshis T, Tsai A, et al. Antioxidant nutrient supplementation reduces the susceptibility of LDL to oxidation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:392-9.
20. Carroll NY, Corridan PJM, Morrissey PA. Lipoprotein carotenoid profiles and the susceptibility of LDL to oxidative modification in healthy elderly volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:500-7.
21. Martin KR, Wu D, Meidani M. The effect of carotenoids in the expression of cell surface adhesion molecules and binding of monocytes to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2000;150:265-74.
22. Cominacini L, Garbin U, Pacini AF, Davoli A, Campagnola M, Contessi GB. Antioxidants inhibit the expression of ICAM-1 and VCAM-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 1997;22:117-27.
23. Reid VC, Mitchinson MJ. Toxicity of oxidized low density lipoprotein towards mouse peritoneal macrophages in vitro. *Atherosclerosis* 1993;98:17-26.
24. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, beta carotene and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995;62(Suppl 6):1315S-21S.
25. Levine GN, Frei B, Kolouris SN, Gerhard MD, Keaney JF Jr, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in coronary artery disease patients. *Circulation* 1996;93:1107-13.
26. Neuzil J, Thomas JR, Stocker R. Requirements for promotion or inhibition by alpha-tocopherol of radical induced initiation of plasma lipoprotein lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1997;22:57-71.
27. Anderson TJ, Romero-Abal ME, Jaenike J. The effect of cholesterol lowering and AO therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-93.
28. Gocke N, Keaney JF, Frei B, Holbrook M, Olesiak M, Zachariah BJ. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;99:3234-40.
29. Uprichard J, Sutherland WH, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:733-8.
30. Boscoboinik D, Szweczycka A, Hensey C, Azzi A. Inhibition of cell proliferation by alpha-tocopherol. Role of protein-kinase C. *J Biol Chem* 1991;266:6188-94.
31. Freedman JE, Farhat JH, Loscalzo J, Keaney JF Jr. Alpha-tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein-kinase C dependent mechanism. *Circulation* 1996;94:2434-40.
32. Azzi A, Breyer I, Feher M, Pastori M, Ricciarelli R, Spycher S. Specific cellular responses to alpha-tocopherol. *J Nutr* 2000;130:1649-52.
33. Purvis JA, Vallely SR, Young IS. Vitamin E and coronary heart disease [letter]. *Lancet* 1996;347:1690.
34. Kontush A, Finch B, Karten B, Kohlschutter A, Beisiegel U. Antioxidant and pro-oxidant activity of alpha-tocopherol in human plasma and LDL. *J Lipid Res* 1996;37:1436-48.
35. Fruebis J, Bird DA, Pattison J, Palinski W. Extent of antioxidant protection of plasma LDL is not a predictor of the antiatherogenic effects of antioxidants. *J Lipid Res* 1997;38:2455-64.
36. Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Jaudon MC, Delattre J. Consequences of the diabetic status in the oxidant-antioxidant balance. *Diabetes Metab* 2000;26:163-76.
37. Gey KF Moser UK, Jordan P, Stahelin HB, Eichholzer M, Ludi E. Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1993;57(Suppl):787S-97S.



38. Kritchevsky SB, Shimalkawa T, Tell GS, Dennis B, Carpenter M, Eckfeldt JH. Dietary antioxidants and carotid artery wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1995;92:2142-50.
39. Hodis HN, Mack WJ, La Bree L, Cashin-Hemphill L, Sevanian A, Johnson R. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces the progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 1995;273:1849-54.
40. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 1992;3:194-202.
41. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-6.
42. Nyyssönen K, Parviainen M, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction: prospective study of men from eastern Finland. *Br Med J* 1997;314:634-8.
43. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996;334:1156-62.
44. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and cardiovascular disease prevalence in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Ann Epidemiol* 1999;9:358-65.
45. Kritchevsky SB. Beta carotene, carotenoids and the prevention of coronary heart disease. *J Nutr* 1999;129:5-8.
46. Klipstein-Grobusch K, Geleijnse JM, Den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, Grobbee DE. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly. The Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:261-6.
47. Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Schuap W, Klag MJ. Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation* 1994;90:1154-61.
48. Kardinaal AF, Kok FJ, Ringstad J, Gomez-Aracena J, Mazaev VP, Kohlmeier L. Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction. The EURAMIC study. *Lancet* 1993;342:1379-84.
49. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson J, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993;328:1444-9.
50. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2102-6.
51. Virtamo J, Rappola JM, Ripatti S, Heinonen OP, Taylor PR, Albanes D. Effect of vitamin E and beta-carotene in the incidence of primary nonfatal MI and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998;158:668-75.
52. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR. Randomized trial of alpha tocopherol and beta carotene on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997;349:1715-20.
53. Greenberg ER, Baron JA, Karagas MR, Stukel TA, Nierenberg DW, Stevens MM. Mortality associated with low plasma concentration of beta-carotene and effect of oral supplementation. *JAMA* 1996;275:699-703.
54. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A. Effect of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
55. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR. Lack of effect of oral supplementation with beta-carotene on incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.
56. Doering W, Pietrzik K, De Grand D. Antioxidant vitamins, cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1997;335:1065.
57. Kostic D, White WS, Olson JA. Intestinal absorption, serum clearance and interactions between lutein and beta-carotene when administered to humans. *Am J Clin Nutr* 1995;62:609-10.
58. Hercberg S, Preziosi P, Briancon S, Galan P, Triol I, Malvy D. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases in a general population: the SU.VI.MAX. Study. *Control Clin Trials* 1998;19:336-51.
59. Zino S, Skeaff M, Williams S, Mann J. Randomized controlled trial of fruit and vegetable consumption on plasma concentration of lipids and antioxidants. *Br Med J* 1997;314:1787-91.
60. Bobak M, Brunner E, Miller NJ, Skodova Z, Marmot M. Could antioxidants play a role in high rates of coronary heart disease in the Czech republic? *Eur J Clin Nutr* 1998;52:632-6.
61. Kristenson M, Zieden B, Kucinskiene Z, Elinder LS, Bergdahl B, Elwing B. Antioxidants state and mortality from CHD in Lithuanian and Swedish men: concomitant cross-sectional study of men aged 50. *Br Med J* 1997;314:629-33.
62. Bellizzi MC, Franklin MF, Duthie GG, James WP. Vitamin E and coronary heart disease: the European paradox. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:22-31.
63. Salonen JT, Salonen R, Penttilä I, Herranen J, Jauhiainen M, Kantola M. Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium and vitamin antioxidants, and the risk of death from coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985;56:226-31.
64. Hense HW, Stender M, Bors W, Keil U. Lack of an association between serum vitamin E and myocardial infarction in a population with high vitamin E levels. *Atherosclerosis* 1993;103:21-8.
65. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliovaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamins intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:1180-9.
66. Kohlmeier L, Kark JD, Gómez-García E, Martin BC, Steck SE, Kardinaal AF. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC study. *Am J Epidemiol* 1997;146:618-26.
67. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E, and vitamin C supplements use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons. The Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (EPESE) Study. *Am J Clin Nutr* 1996;64:190-6.
68. Rimm EB, Stampfer MJ. Antioxidants for vascular disease. *Med Clin North Am* 2000;84:290-6.
69. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781-91.
70. Waters D, Craven TE, Lesperance J. Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1993;87: 1067-75.
71. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Haukka JK, Huttunen JK, Albanes D. Effects of alpha tocopherol and beta-carotene supplements on symptoms, progression and prognosis of angina pectoris. *Heart* 1998;79:454-8.
72. Tribble DL. AHA Science Advisory. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease. *Circulation* 1999;99:591-5.
73. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary heart disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347:781-6.
74. The GISSI investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction. Results of the GISSI (Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
75. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.
76. Lonn EM. The role of vitamins in the prevention of coronary artery disease. *Evid Based Cardio Med* 2000;4:59-61.
77. Arab L, Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(Supl):1691S-195S.
78. DiMascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 1989;274:532-8.
79. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992;122:2161-6.
80. Steinberg FM, Chait A. Antioxidant vitamin supplementation and lipid peroxidation in smokers. *Am J Clin Nutr* 1998;68:319-27.
81. Romanchik JE, Harrison EH, Morel DW. Addition of lutein, lycopene or beta-carotene to LDL or serum in vitro: Effects on carotenoid distribution, LDL composition and LDL oxidation. *J Nutr Biochem* 1997;8:681-8.

82. Pamuk ER, Byers T, Coates RJ, Vann JW, Sowell AL, Gunter EW. Effect of smoking on serum nutrient concentrations in African-American women. *Am J Clin Nutr* 1994;59:891-5.
83. Peng YM, Peng YS, Lin Y, Moon T, Roe DJ, Ritenbaugh C. Concentrations and plasma-tissue-diet relationships of carotenoids, retinoids and tocopherols in humans. *Nutr Cancer* 1995;23:233-46.
84. Fuhrman B. Hypocholesterolemic effect of lycopene and beta carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233:658-62.
85. Iribarren C, Folsom AR, Jacobs DR Jr, Gross MD, Belcher JD, Eckfeldt JH. Association of serum vitamin levels, LDL susceptibility to oxidation, and autoantibodies against MDA-LDL with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1171-7.
86. Gómez-Aracena J, Sloats J, García-Rodríguez A, et al. Antioxidants in adipose tissue and myocardial infarction in a Mediterranean area. The EURAMIC study in Málaga. *Nutr Metab Cardio Dis* 1997;7:376-82.
87. Goldberg I, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. AHA Science advisory: wine and your heart. *Circulation* 2001;103:472-5.
88. Gronbaek M, Peis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intake of wine, beer or spirits. *Br Med J* 1995;310: 1165-9.
89. Infante R. Polifenoles del vino y oxidabilidad de las lipoproteínas. ¿Blanco o tinto? *Clin Invest Arterioscler* 1997;9:19-22.
90. Kondo K, Matsumoto A, Kurata H, Tanahashi H, Koda H, Amachi T. Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. *Lancet* 1994; 344:1152.
91. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL by resveratrol. *Lancet* 1993;341:1103-4.
92. Renaud S, De Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339:1523-6.
93. Mukhtar H, Ahmad N. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Supl):1698S-702S.
94. Thelle DS. Coffee, tea and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:25-7.
95. Stensvold I, Tuerdal A, Solvoll K, Foss OP. Tea consumption: relationship to cholesterol, blood pressure, and coronary and total mortality. *Prev Med* 1992;21:546(53).
96. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993;342:1007-11.
97. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 1995;155:381-6.
98. Geleijnse JM, Launer LJ, Hofman A, Pols HA, Witteman JC. Tea flavonoids may protect against atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2170-4.
99. Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Coffee and tea intake and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1999;149:162-7.
100. Hertog MG, Sweetnam PM, Fehily AM, Elwood PC, Kromhout D. Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly Study. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1489-94.
101. Duffy SJ, Keaney JF, Holbrook M, Gokce N, Swerdloff PL, Frei B. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:151-6.