Análisis crítico de un artículo

Vitaminas antioxidantes no reducen la mortalidad general ni cardiovascular

Daniel Capurro
Gianella Caiozzi

Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2003 Jun 14; 361(9374): 2017-23.

Introduction: Oxidized LDL is thought to play an important part in the pathogenesis of atherosclerosis. Observational studies have associated alpha tocopherol (vitamin E), beta carotene, or both, with reductions in cardiovascular events, but not clinical trials. We did a meta-analysis to assess the effect of these compounds on long term cardiovascular mortality and morbidity. **Methods:** We analyzed seven randomized trials of vitamin E treatment and, separately, eight of beta carotene treatment; all trials included 1000 or more patients. The dose range for vitamin E was 50-800 IU, and for beta carotene was 15-50 mg. Follow-up ranged from 1.4 to 12.0 years. **Findings:** The vitamin E trials involved a total of 81788 patients and the beta carotene trials 138113 in the all cause mortality analyses. Vitamin E did not provide benefit in mortality compared with control treatment (11.3 vs 11.1%, odds ratio 1.02 [95% CI 0.98-1.06] $p=0.42$) or significantly decrease risk of cardiovascular death (6.0 vs 6.0%, $p=0.86$) or cerebrovascular accident (3.6 vs 3.5%, $p=0.31$). Beta carotene led to a small but significant increase in all cause mortality (7.4 vs 7.0%, 1.07 [1.02-1.11] $p=0.003$) and with a slight increase in cardiovascular death (3.4 vs 3.1%, 1.1 [1.03-1.17] $p=0.003$). No significant heterogeneity was noted for any analysis. **Interpretation:** The lack of a salutary effect was seen consistently for various doses of vitamins in diverse populations. Our results, combined with the lack of mechanistic data for efficacy of vitamin E, do not support the routine use of vitamin E.

Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES:

El uso de vitaminas antioxidantes no reduce la mortalidad general ni cardiovascular en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular conocida. El uso de betacaroteno se asocia a un leve aumento de la mortalidad.

PREGUNTA CLÍNICA:

¿Reduczo la mortalidad global y cardiovascular si uso vitaminas antioxidantes en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular demostrada?

CONTEXTO:

La teoría de la oxidación del LDL como evento patogénico inicial en el proceso aterosclerótico llevó a plantear que vitaminas antioxidantes podrían disminuir el riesgo cardiovascular¹. Numerosos estudios epidemiológicos y observacionales mostraron tal efecto beneficioso^{2,3}. Incluso artículos recientes, en prestigeadas revistas médicas, recomiendan el uso de las vitaminas antioxidantes como terapia de prevención cardiovascular^{4,5}. Sin embargo, ensayos randomizados no han mostrado tal efecto⁶. Por este motivo, los autores del estudio analizado, decidieron realizar una revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia disponible para responder la pregunta antes señalada.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura usando los términos «Randomized Controlled Trials», «Betacarotene», «Vitamin E» en MEDLINE y búsqueda manual de las referencias citadas en los artículos encontrados y estudios conocidos citados en artículos de revisión. Se incluyeron sólo aquellos estudios que randomizaron más de 1.000 pacientes sin carencias vitamínicas evidentes, al uso de betacaroteno, vitamina E o ambos *versus* tratamiento control para prevención primaria o secundaria de eventos cardiovasculares y mortalidad global y que habían sido analizados con intención de tratar. Dos revisores decidieron en forma independiente qué estudios incluir de acuerdo a los criterios definidos. No se describe el método utilizado para resolver diferencias. Se evaluó la heterogeneidad de los estudios. Los pacientes incluidos en los distintos estudios eran heterogéneos, en su mayoría fueron hombres entre 40 y 80 años, algunos con cardiopatía coronaria demostrada y otros sólo con factores de riesgo cardiovascular.

VALIDEZ:

Pregunta específica y focalizada	Sí
Búsqueda amplia y completa	No
Criterios de inclusión y exclusión claros y pertinentes a la pregunta	No
Evaluación de validez de estudios incluidos	Sí
Dos revisores independientes	Sí
Evaluación de heterogeneidad	Sí

RESULTADOS:

Se incluyeron 12 estudios, 8 evaluaron betacaroteno y 7 evaluaron vitamina E solos o en combinación. Se metaanalizó cada vitamina por separado: 138.113 pacientes en el análisis de betacaroteno y 81.788 pacientes en el de vitamina E para mortalidad global. El rango de seguimiento promedio en los distintos estudios fue de 1,4 a 12 años. No se encontró heterogeneidad entre los estudios para los *outcomes* estudiados.

Tabla 1

Outcome	Betacaroteno		OR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
	TEC	TEE*		
Mortalidad general	0,07	0,074	1,07 (1,02 a 1,11)	-221 (-769 a -141)
Mortalidad cardiovascular	0,031	0,034	1,1 (1,03 a 1,17)	-334 (-1111 a -197)
Accidente cerebrovascular	0,023	0,023	1,0 (0,91 a 1,09)	Infinito

TEC=Tasa eventos grupo control. TEE=Tasa eventos grupo experimental. OR=Odds Ratio. NNT=Número necesario para tratar. NNT en números negativos implica número necesario para hacer daño

Figura 1. Odds Ratios (IC 95%) para mortalidad general en pacientes tratados con betacaroteno comparado con placebo. Traducido de Lancet 2003; 361(9374): 2017-23, con permiso de Elsevier.

Tabla 2

Outcome	Vitamina E		OR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
	TEC	TEE		
Mortalidad general	0,111	0,113	1,02 (0,98 a 1,06)	-508 (506 a -170)
Mortalidad cardiovascular	0,060	0,060	1 (0,94 a 1,06)	Infinito
Accidente cerebrovascular	0,035	0,036	1,02 (0,92 a 1,12)	-1000
Muerte cardiovascular o infarto no fatal	0,098	0,098	1 (0,94 a 1,07)	Infinito

TEC=Tasa eventos grupo control. TEE=Tasa eventos grupo experimental. OR=Odds Ratio. NNT=Número necesario para tratar. NNT en números negativos implica número necesario para hacer daño.

Figura 2. Odds Ratios (IC 95%) para mortalidad general en pacientes tratados con vitamina E comparado con placebo. Traducido de Lancet 2003; 361(9374): 2017-23 con permiso de Elsevier.

COMENTARIOS Y APLICACIÓN PRÁCTICA:

Este estudio tiene algunas deficiencias metodológicas que pueden haber producido un sesgo de selección, como la decisión de incluir estudios de más de 1.000 pacientes, una búsqueda poco exhaustiva y lo heterogéneo de las poblaciones estudiadas, sin embargo los resultados son bastante consistentes a través de los trabajos incluidos. Además, con el gran número de pacientes analizados se necesitarían muchos pacientes demostrando lo contrario para cambiar estos resultados.

En el grupo tratado con betacaroteno no se demuestra beneficio en relación a accidentes cerebro vasculares, en cambio se evidencia un leve aumento de la mortalidad general y cardiovascular. Si bien la mortalidad adicional observada parece pequeña, dada la amplia difusión del uso de vitaminas antioxidantes en la población, el efecto se multiplica y podría producir una muerte adicional por cada 221 usuarios en el plazo de tiempo estudiado. Por lo tanto, basados en este estudio no se debe recomendar el uso de betacaroteno como prevención primaria o secundaria de mortalidad cardiovascular.

La vitamina E, en los pacientes estudiados y por el tiempo utilizado, no produce disminución de la mortalidad o morbilidad cardiovascular, ni de los accidentes cerebro vasculares, por lo tanto tampoco puede recomendarse su uso como prevención de enfermedades cardiovasculares.

REFERENCIAS

1. DÍAZ MN, FREI B, VITA JA, KEANEY JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-16.
2. STAMPFER MJ, HENNEKENS CH, MANSON JE, COLDITZ GA, ROSNER B, WILLETT WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-9.
3. RIMM EB, STAMPFER MJ, ASCHERIO A, GIOVANNUCCI E, COLDITZ GA, WILLETT WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-6.
4. WILLETT WC, STAMPFER MJ. Clinical practice: what vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J Med* 2001; 345: 1819-24.
5. FLETCHER RH, FAIRFIELD KM. Vitamins for chronic disease prevention in adults: clinical applications. *JAMA* 2002; 287: 3127-9.
6. THE ALPHA-TOCOPHEROL, BETA CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY GROUP. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-35.