

# Antología

Nutrición en las enfermedades  
cardiovasculares

Dr. Miguel Basilio Robledo

---

## **Sistema circulatorio y cardiovascular**

**GENERALIDADES** El sistema cardiovascular está formado por el corazón y los vasos sanguíneos: arterias, venas y capilares. Se trata de un sistema de transporte en el que una bomba muscular (el corazón) proporciona la energía necesaria para mover el contenido (la sangre), en un circuito cerrado de tubos elásticos (los vasos).

**CORAZÓN ANATOMÍA MACROSCÓPICA Localización** El corazón es un órgano musculoso formado por 4 cavidades. Su tamaño es parecido al de un puño cerrado y tiene un peso aproximado de 250 y 300 g, en mujeres y varones adultos, respectivamente. Está situado en el interior del tórax, por encima del diafragma, en la región denominada mediastino, que es la parte media de la cavidad torácica localizada entre las dos cavidades pleurales. Casi dos terceras partes del corazón se sitúan en el hemitorax izquierdo. El corazón tiene forma de cono apoyado sobre su lado, con un extremo puntiagudo, el vértice, de dirección anteroinferior izquierda y la porción más ancha, la base, dirigida en sentido posterosuperior.

**Pericardio** La membrana que rodea al corazón y lo protege es el pericardio, el cual impide que el corazón se desplace de su posición en el mediastino, al mismo tiempo que permite libertad para que el corazón se pueda contraer. El pericardio consta de dos partes principales, el pericardio fibroso y el seroso.

El pericardio fibroso, más externo, es un saco de tejido conjuntivo fibroso duro no elástico. Descansa sobre el diafragma y se continúa con el centro tendinoso del mismo. Las superficies laterales se continúan con las pleuras parietales. La función del pericardio fibroso es evitar el excesivo estiramiento del corazón durante la diástole, proporcionarle protección y fijarlo al mediastino.

El pericardio seroso, más interno, es una fina membrana formada por dos capas: a. la capa más interna visceral o epicardio, que está adherida al miocardio. b. la capa más externa parietal, que se fusiona con el pericardio fibroso. Entre las hojas parietal y visceral hay un espacio virtual, la cavidad pericárdica, que contiene una fina capa de líquido seroso, el líquido pericárdico, que reduce la fricción entre las capas visceral y parietal durante los movimientos del corazón.

**Pared** La pared del corazón está formada por tres capas: • Una capa externa, denominada epicardio, que corresponde a la capa visceral del pericardio seroso. • Una capa intermedia, llamada miocardio, formada por tejido muscular cardíaco. • Una capa interna, denominada endocardio, la cual recubre el interior del corazón y las válvulas cardíacas y se continúa con el endotelio de los granos vasos torácicos que llegan al corazón o nacen de él.

**Cavidades** El corazón está formado por 4 cavidades: dos superiores, las aurículas y dos inferiores, los ventrículos. En la superficie anterior de cada aurícula se observa una estructura arrugada a manera de bolsa, la orejuela, la cual incrementa levemente la capacidad de la aurícula. 1. Aurícula derecha: Es una cavidad estrecha, de paredes delgadas, que forma el borde derecho del corazón y está separada de la aurícula izquierda por el tabique interauricular. Recibe sangre de tres vasos, la vena cava superior e inferior, y el seno coronario. La sangre fluye de la aurícula derecha al ventrículo derecho por el orificio aurículoventricular derecho, donde se sitúa la válvula tricúspide, que recibe este nombre porque tiene tres cúspides. 2. Ventrículo derecho: Es una cavidad alargada de paredes gruesas, que forma la cara anterior del corazón. El tabique interventricular lo separa del ventrículo izquierdo. El interior del ventrículo derecha presenta unas elevaciones musculares denominadas trabéculas carnosas. Las cúspides de la válvula tricúspide están conectadas entre sí por las cuerdas tendinosas que se unen a los músculos papilares. Las cuerdas tendinosas impiden que las valvas sean arrastradas al interior de la aurícula cuando aumenta la presión ventricular. La sangre fluye del ventrículo derecho a través de la válvula semilunar pulmonar hacia el tronco de la arteria pulmonar. El tronco pulmonar se divide en arteria pulmonar derecha y arteria pulmonar izquierda. 3. Aurícula izquierda: Es una cavidad rectangular de paredes delgadas, que se sitúa por detrás de la aurícula derecha y forma la mayor parte de la base del corazón. Recibe sangre de los pulmones a través de las cuatro venas pulmonares, que se sitúan a la cara posterior, dos a cada lado. La cara anterior y posterior de la pared de la aurícula izquierda es lisa debido a que los músculos pectíneos se sitúan exclusivamente en la orejuela. La sangre pasa de esta cavidad al ventrículo izquierdo a través del orificio

aurículo-ventricular izquierdo, recubierto por una válvula que tiene dos cúspides válvula mitral (o bicúspide). 4. Ventrículo izquierdo: Esta cavidad constituye el vértice del corazón, casi toda su cara y borde izquierdo y la cara diafragmática. Su pared es gruesa y presenta trabéculas carnosas y cuerdas tendinosas, que fijan las cúspides de la válvula a los músculos papilares. La sangre fluye del ventrículo izquierdo a través de la válvula semilunar aórtica hacia la arteria aorta. El grosor de las paredes de las 4 cavidades varía en función de su acción. Las aurículas tienen unas paredes delgadas debido a que solo transfieren la sangre a los ventrículos adyacentes. El ventrículo derecho tiene una pared más delgada que el ventrículo izquierdo debido a que bombea la sangre a los pulmones, mientras que el ventrículo izquierdo la bombea a todo el organismo. La pared muscular del ventrículo izquierdo es entre 2-4 veces más gruesa que la del ventrículo derecho. Entre el miocardio auricular y ventricular existe una capa de tejido conjuntivo denso que constituye el esqueleto fibroso del corazón. Cuatro anillos fibrosos, donde se unen las válvulas cardiacas, están fusionados entre si y constituyen una barrera eléctrica entre el miocardio auricular y ventricular.

**Inervación** El corazón está inervado por fibras nerviosas autónomas, tanto del sistema parasimpático como del sistema simpático, que forman el plexo cardíaco. Las ramas del plexo cardíaco inervan el tejido de conducción, los vasos sanguíneos coronarios y el miocardio auricular y ventricular. Las fibras simpáticas proceden de los segmentos medulares cervical y torácico. La inervación parasimpática deriva de los nervios vagos o X par craneal.

**Irrigación** En la parte inicial de la aorta ascendente nacen las dos arterias coronarias principales, la arteria coronaria derecha y la arteria coronaria izquierda. Estas arterias se ramifican para poder distribuir la sangre oxigenada a través de todo el miocardio. La sangre no oxigenada es drenada por venas que desembocan en el seno coronario, la cual desemboca en la aurícula derecha. El seno coronario se sitúa en la parte posterior del surco aurículoventricular.

**ANATOMÍA MICROSCÓPICA** **Músculo cardíaco** El miocardio o músculo cardíaco está formado por fibras musculares estriadas más cortas y menos circulares que las fibras del músculo esquelético. Presentan ramificaciones, que se conectan con las fibras vecinas a través de engrosamientos transversales de la membrana celular o sarcolema, denominados discos intercalares. Estos discos contienen uniones intercelulares que permiten la conducción de potenciales de acción de una fibra muscular a las otras vecinas. **Sistema de conducción cardíaco** Cada latido cardíaco se produce gracias a la actividad eléctrica inherente y rítmica de un 1% de las fibras musculares miocárdicas, las fibras autorríticas o de conducción. Estas fibras son capaces de generar impulsos de una forma repetida y rítmica, y actúan como marcapasos estableciendo el ritmo de todo el corazón, y forman el sistema de conducción cardíaco. El sistema de conducción garantiza la contracción coordinada de las cavidades cardíacas y de esta forma el corazón actúa como una bomba eficaz. Los componentes del sistema de conducción son: 1. El nódulo sinusal o nódulo sinoauricular, localizado en la pared de la aurícula derecha, por debajo de desembocadura de la vena cava superior. Cada potencial de acción generado en este nódulo se propaga a las fibras miocárdicas de las aurículas. 2. El nódulo aurículoventricular (AV) se localiza en el tabique interauricular. Los impulsos de las fibras musculares cardíacas de ambas aurículas convergen en el nódulo AV, el cual los distribuye a los ventrículos a través del 3. haz de His o fascículo aurículoventricular, que es la única conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos. En el resto del corazón el esqueleto fibroso aísla eléctricamente las aurículas de los ventrículos. 4. El fascículo aurículoventricular se dirige hacia la porción muscular del tabique interventricular y se divide en sus ramas derecha e izquierda del haz de His, las cuales a través del tabique interventricular siguen en dirección hacia el vértice cardíaco y se distribuyen a lo largo de toda la musculatura ventricular. 5. Por último, el plexo subendocárdico terminal o fibras de Purkinje conducen rápidamente el potencial de acción a través de todo el miocardio ventricular.

**VASOS SANGUÍNEOS GENERALIDADES** Los vasos sanguíneos forman una red de conductos que transportan la sangre desde el corazón a los tejidos y desde los tejidos al corazón. Las arterias son vasos que distribuyen la sangre del corazón a los tejidos. Las arterias se ramifican y progresivamente en cada ramificación disminuye su calibre y se forman las arteriolas. En el interior de los tejidos las arteriolas se ramifican en múltiples vasos microscópicos, los capilares que se distribuyen entre las células. Los 6 capilares se unen en grupos formando

venas pequeñas, llamadas vénulas, que se fusionan para dar lugar a venas de mayor calibre. Las venas retornan la sangre al corazón. Las paredes de los grandes vasos, arterias y venas, están constituidos por tres capas: 1. La capa interna está constituida por un endotelio (epitelio escamoso simple), su membrana basal y una capa de fibras elásticas. 2. La capa media está compuesta por tejido muscular liso y fibras elásticas. Esta capa es la que difiere más, en cuanto a la proporción de fibras musculares y elásticas y su grosor entre venas y arterias. La capa externa o adventicia se compone principalmente tejido conjuntivo.

**ARTERIAS** Las arterias son vasos cuyas paredes están formadas por tres capas (capa interna o endotelio, capa media y capa externa o adventicia), con un predominio de fibras musculares y fibras elásticas en la capa media. Ello explica las principales características de las arterias: la elasticidad y la contractilidad. Según la proporción de fibras elásticas y musculares de esta capa se pueden diferenciar dos tipos de arterias: arterias elásticas y arterias musculares. • Las arterias elásticas son las de mayor calibre, la aorta y sus ramas, tienen una mayor proporción de fibras elásticas en su capa media y sus paredes son relativamente delgadas en relación con su diámetro. La principal función de estas arterias es la conducción de la sangre del corazón a las arterias de mediano calibre. • Las arterias musculares son las de calibre intermedio y su capa media contiene más músculo liso y menos fibras elásticas. Gracias a la contracción (vasoconstricción) o dilatación (vasodilatación) de las fibras musculares se regula el flujo sanguíneo en las distintas partes del cuerpo.

**ARTERIOLAS** Las arteriolas son arterias de pequeño calibre cuya función es regular el flujo a los capilares. La pared de las arteriolas tiene una gran cantidad de fibras musculares que permiten variar su calibre y, por tanto, el aporte sanguíneo al lecho capilar. **CAPILARES** Los capilares son vasos microscópicos que comunican las arteriolas con las vénulas. Se sitúan entre las células del organismo en el espacio intersticial para poder facilitar el intercambio de sustancias entre la sangre y las células. Las paredes de los capilares son muy finas para permitir este intercambio. Están formadas por un endotelio y una membrana basal. Los capilares forman redes extensas y ramificadas, que incrementan el área de superficie para el intercambio rápido de materiales. Los capilares nacen de las arteriolas terminales y en el sitio de origen presentan un anillo de fibras de músculo liso llamado esfínter precapilar, cuya función es regular el flujo sanguíneo hacia los capilares.

**7 VENAS Y VÉNULAS** La unión de varios capilares forma pequeñas venas denominadas vénulas. Cuando la vénula aumenta de calibre, se denomina vena. Las venas son estructuralmente muy similares a las arterias aunque sus capas interna y media son más delgadas. La capa muscular y elástica es mucho más fina que en las arterias porque presentan una menor cantidad de fibras tanto elásticas como musculares. La capa externa (adventicia) es más gruesa y contiene más tejido conjuntivo. Las venas de las extremidades inferiores presentan válvulas en su pared, que es una proyección interna del endotelio. La función de estas válvulas es impedir el reflujo de sangre y ayudar a dirigir la sangre hacia el corazón.

**ANASTOMOSIS** Se llama anastomosis a la unión de dos o más vasos. Existen distintos tipos de anastomosis: • Anastomosis arteriales: es la unión de dos ramas arteriales que irrigan una misma región. Las anastomosis arteriales constituyen rutas alternas para que llegue sangre a un tejido u órgano. • Anastomosis arteriovenosa: es la comunicación directa entre una arteriola y una vénula de manera que la sangre no pasa a través de la red capilar.

**SISTEMA LINFÁTICO** El líquido intersticial entra en los capilares linfáticos situados en el espacio intersticial, cuyas paredes presentan poros que permiten la entrada de líquido, pequeños solutos y grandes partículas. Desde los capilares, el fluido llamado linfa, se dirige a las venas linfáticas a través de las cuales llegan a dos grandes conductos donde se drena toda la linfa de nuestro organismo: el conducto linfático derecho y el conducto torácico. De esta forma la linfa retorna al sistema cardiovascular.

#### TEJIDO MUSCULAR CARDIACO.

El tejido muscular estriado cardíaco constituye la pared del corazón denominado miocardio y el inicio de las paredes de los vasos sanguíneos que entran y salen del corazón. Lo integran fibras musculares que estructuralmente son semejantes a las fibras del músculo estriado esquelético. Esto significa que las proteínas fibrilares contráctiles tienen una disposición idéntica cuando se organizan para formar las sarcómeras.

Existen varias diferencias importantes con relación a las fibras estriadas esqueléticas:

⊗ Son fibras de longitud menor, y generalmente miden  $15\mu$  de grosor.

⊗ Poseen un solo núcleo de posición central, aunque suelen existir fibras binucleadas.

⊗ Son fibras que se bifurcan para relacionarse con otras fibras vecinas. Adoptan una forma “apantalonada”. Esta manera peculiar de relacionarse entre las fibras ofrece, al microscopio fotónico, el aspecto de una red o sincicio muscular. Las fibras se unen en sus extremos mediante complejos de unión que, en conjunto, constituyen las denominadas “bandas o discos intercalares”. Las fibras se conectan entre sí mediante uniones tipo nexó, conexión que permite el acoplamiento eléctrico de las fibras adyacentes.

⊗ La contracción y relajación de estas fibras difiere de las fibras musculares esqueléticas, es un proceso contráctil constante, rítmico, automático e involuntario y se efectúa mediante excitación miógena generado por un sistema de conducción de impulsos constituido por fibras musculares cardíacas especiales.

Origen del tejido muscular cardíaco.

El tejido muscular estriado cardíaco se origina de una capa tisular primitiva de los esbozos embrionarios del corazón (placa cardiogénica - tubos cardiogénicos - corazón en línea y S cardíaca) denominada epimiocardio.

Los mioblastos existentes en el epimiocardio de los esbozos primitivos del corazón proliferan activamente e inician un proceso de unión entre ellos; desarrollan de manera muy temprana una serie de uniones membranales entre las células vecinas: zónulas y máculas adherentes; fascias adherentes y uniones tipo nexó. Simultáneamente sintetizan filamentos finos de actina y gruesos de miosina que integran las sarcómeras; los núcleos ocupan una posición central. Las fibras iniciales o miocitos (miocardiocitos) antes de unirse definitivamente en sus extremos con otras células tienden a bifurcarse y establecer contacto con células vecinas localizadas a su alrededor. Mediante estos procesos y transformaciones de los miocitos cardiogénicos se va estructurando, poco a poco el sincicio de la musculatura cardíaca. Un grupo de miocardiocitos (futuras fibras cardíacas modificadas del sistema de conducción autónoma del corazón) se especializan en acumular abundantes partículas de glucógeno, sintetizar los filamentos contráctiles y las proteínas accesorias que integrarán a las sarcómeras y a las miofibrillas; éstas se generarán en menor cantidad que los miocardiocitos contráctiles y se situarán, por la presencia de glucógeno, en una posición periférica. Estructura de las células (fibras) musculares. Las células musculares cardíacas poseen un sarcolema semejante al de las fibras musculares estriadas esqueléticas pero el sarcoplasma es más abundante. Las miofibrillas se disponen de forma paralela y de disposición muy regular por lo cual, al microscopio fotónico, se distingue una estriación longitudinal bastante notable. Entre las miofibrillas se observan numerosas mitocondrias y abundante depósito de partículas de glucógeno, en mayor cantidad que la fibra muscular esquelética. La disposición de los miofilamentos integran sarcómeras semejantes al del músculo esquelético le confieren a la fibra una estriación transversal.

El microscopio electrónico muestra que las mitocondrias, generalmente alargadas u ovaladas, poseen numerosas crestas; ellas también se localizan en el sarcoplasma situado en los polos del núcleo, junto a cisternas del aparato de Golgi. En el sarcoplasma intermitocondrial existen gotitas de lípidos y partículas de glucógeno (en ambos casos son sustancias almacenadoras de energía).

Los túbulos “T” poseen un mayor diámetro que en las fibras musculares esqueléticas y siempre se sitúan con relación a las líneas Z, esto significa, por lo tanto, que la cantidad de los túbulos T es menor que la musculatura esquelética. También se encargan de la propagación del potencial de acción desde el sarcolema hacia el interior de la fibra. El retículo sarcoplásmico muestra una estructura más simple, está integrado por un retículo tubular irregular cuyos extremos no forman cisternas terminales. Al aproximarse a los túbulos T los extremos constituyen pequeñas expansiones ligeramente aplanadas (diadas), sin formar las triadas del músculo esquelético. Debajo del sarcolema, el retículo sarcoplásmico (llamado R.S. corbular) que adopta forma de canastilla, establece contactos con el sarcolema. Las sarcómeras son semejantes a las sarcómeras de las fibras musculares estriadas esqueléticas; existen algunas diferencias que permiten distinguirlas, especialmente cuando se observan al microscopio electrónico de transmisión. El retículo sarcoplásmico es de una configuración

más sencilla que el del músculo estriado esquelético. Consta de una red tubular irregular que rodea a las miofibrillas sin formar cisternas terminales unidas.

Se ponen en contacto con los túbulos T mediante pequeños ensanchamientos en sus extremos sin constituir el anillo tubular que rodea a cada miofibrilla como se observa en la fibra muscular estriada esquelética. El sarcoplasma de las fibras cardíacas es más abundante. Como ya se ha mencionado; en las cercanías de los polos nucleares. En esta región el sarcoplasma carece de estriaciones y contiene abundantes mitocondrias, un aparato de Golgi pequeño y, en individuos de edad avanzada, pigmentos de lipofucsina.

En las fibras musculares cardíacas integrantes de las paredes de la aurícula o atrio derecho, existen una serie de vesículas membranosas situadas en los polos del núcleo que contienen una sustancia hormonal denominada factor polipeptídico natriourético, son gránulos que miden aproximadamente de 0.3 a 0.4 micrómetros de diámetro. Esta hormona produce vasodilatación disminución de la presión arterial y reducción del volumen sanguíneo. Induce la constricción de la arteriola eferente del glomérulo renal produciendo diuresis e incremento en la eliminación de sodio. Este proceso se explica porque cuando existe un incremento en la presión sanguínea por exceso de sodio en la sangre y por consiguiente retención de agua; el factor se vierte al torrente circulatorio y estimula a los túbulos renales a reabsorber menos agua y permitiendo que, junto con el sodio en exceso, se excrete a través de la orina equilibrando de esta manera la presión sanguínea.

Bandas o discos intercalares. Las fibras musculares cardíacas se unen entre sí, por sus extremos, mediante las bandas o discos intercalares que al microscopio fotónico tienen el aspecto de líneas gruesas. Estas estructuras se demuestran muy bien cuando el tejido se colorea con hematoxilina férrica o con la hematoxilina fosfotúngstica.

## Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la "hipótesis de Barker"

Dr. Pablo Durán\*

*Palabras clave:* Nutrición fetal, peso al nacer, enfermedades crónicas no transmisibles, programación, amplificación.

### INTRODUCCIÓN

Las teorías e hipótesis son explícitamente o implícitamente relevantes, tanto en pediatría como en otras disciplinas médicas, en biología y en disciplinas científicas en general. En medicina en particular, ante cada diagnóstico, tratamos de confrontar los hechos observados con el conocimiento presente; cada diagnóstico diferencial implica la refutación o comprobación de una hipótesis diagnóstica. Igualmente, desde la investigación nos movemos entre teorías o hipótesis en pos de la identificación de una relación causal. Aun la bibliografía con la que nos nutrimos científicamente plantea teorías, hipótesis o conocimientos, ante los cuales debemos discernir su confiabilidad para aplicar en nuestra práctica. En tal sentido, Donald Schön<sup>1</sup> plantea que "en la variada topografía de la práctica profesional existen unas tierras altas y firmes desde las que se divisa un pantano. En las tierras altas, los problemas fáciles de controlar se solucionan por medio de la aplicación de la teoría y la técnica basándose en la investigación. En las tierras bajas del pantano, los problemas confusos y poco claros se resisten a una solución técnica".

Como ejemplo de ello, la idea del origen fetal de las enfermedades de la edad adulta se ha presentado como una teoría controvertida, que merece análisis y discusión.

Durante los últimos años, Barker y sus colegas de la Universidad de Southampton, han publicado un número importante de trabajos científicos y textos planteando que el estado nutricional durante el período prenatal y du-

rante la infancia, así como la exposición a infecciones durante la infancia temprana condicionan o influyen el desarrollo de enfermedades en la edad adulta.

Las ideas y mecanismos implicados, conocidos como la "hipótesis o teoría de Barker", han generado importante adhesión, al igual que críticas.

El presente trabajo tiene por objeto analizar la teoría de Barker, y a partir ello discutir y analizar la idea de causalidad.

### Hipótesis de Barker

En el prefacio de su libro "*Mothers, babies and health in later life*",<sup>2</sup> Barker plantea que la nutrición durante el período intrauterino y la exposición a infecciones luego del nacimiento determinan la susceptibilidad a enfermar en la edad adulta.

La teoría planteada por Barker se inició a partir de la observación de correspondencia geográfica entre las tasas de mortalidad infantil y materna durante el período 1911/25 con las atribuidas a enfermedad cardiovascular en Inglaterra y Gales durante 1968-78.<sup>3,4</sup> El primer estudio publicado mostró que las regiones con elevada mortalidad por enfermedad isquémica en 1968-78 habían presentado elevadas tasas de mortalidad neonatal y posneonatal (más elevadas en relación con la primera) durante 1911/25. Del mismo modo, las tasas de mortalidad materna según el área geográfica mostraban una elevada correlación, tanto con la distribución geográfica de la enfermedad isquémica como con otras enfermedades crónicas.

En la misma línea, Osmond observó que la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) se asoció en mayor medida con el lugar de nacimiento que con el área de residencia al morir. Los autores se basaron en diferentes estu-

\* Subcomisión de Epidemiología. Sociedad Argentina de Pediatría. Montes de Oca 40. (1268) Buenos Aires, Argentina.

dios desarrollados en Noruega,<sup>5</sup> Finlandia<sup>6</sup> y Estados Unidos,<sup>7</sup> que llegaron a conclusiones similares.

El marco conceptual en el que se plantean los postulados centrales de la teoría de Barker se resume en la *Figura 1*. En él pueden identificarse tres etapas: una inicial, caracterizada por trastornos en la nutrición fetal que desencadenan cambios estructurales y funcionales en diferentes órganos y sistemas; una segunda etapa, que se expresa por cambios bioquímicos y clínicos, que constituyen variables intermedias en la evolución de la ECV y en tercer lugar, la presencia de ECV propiamente dicha.

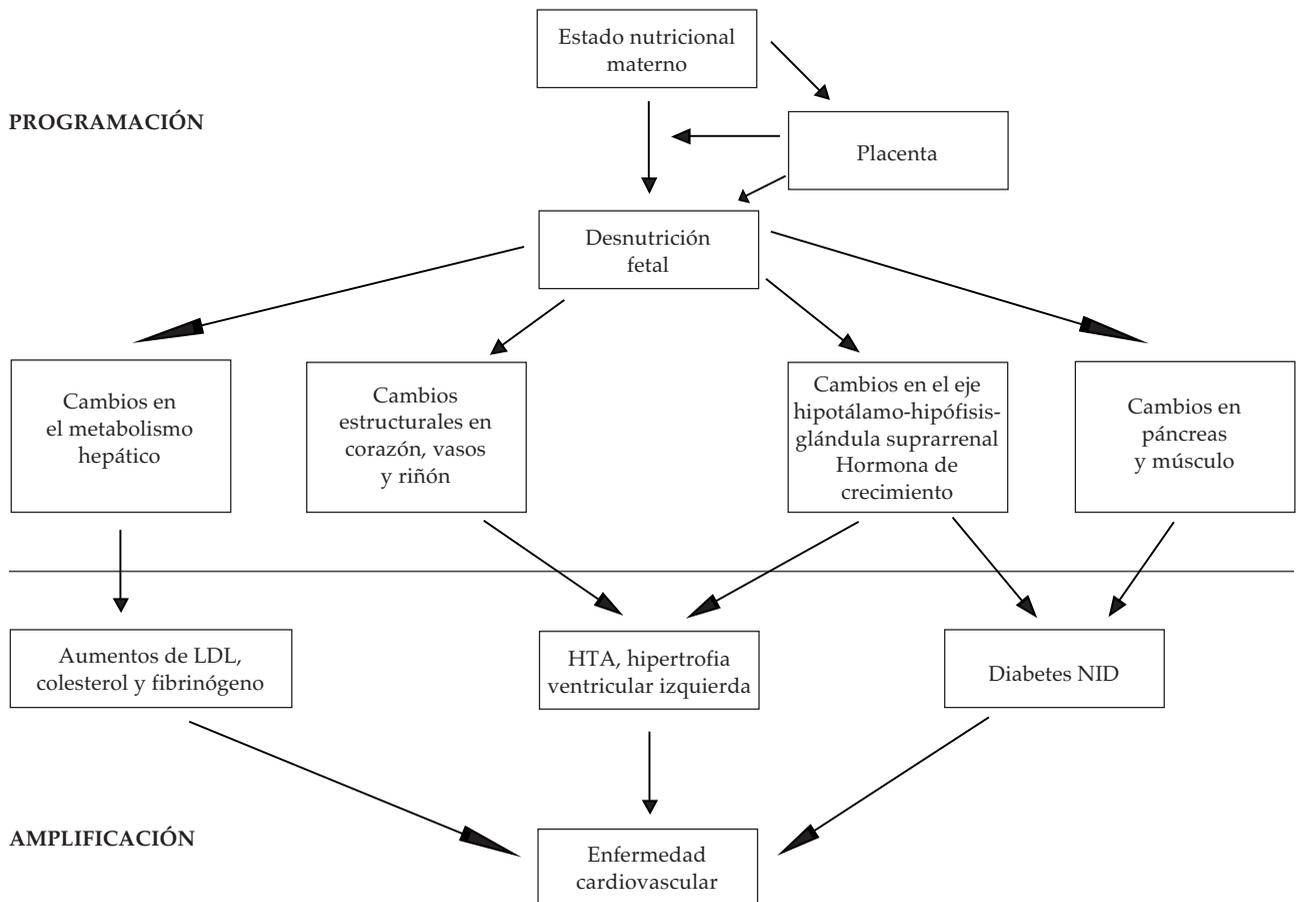
Tales observaciones, surgidas (como se mencionó) de estudios ecológicos, llevaron al planteo del principio general de la teoría. Los autores incorporaron a su explicación dos conceptos establecidos previa-

mente por Lucas, que ponen de manifiesto dos momentos del proceso: programación y amplificación.<sup>8</sup>

El primero de ellos implica que la desnutrición durante el período fetal provoca cambios estructurales, fisiológicos y metabólicos, "programando" así el desarrollo de ECV en la edad adulta. El concepto de programación definido por Lucas implica un proceso donde un estímulo o agresión en un período crítico del desarrollo tiene significación a largo plazo; se observan diferentes ejemplos de ello en los seres vivos.

Lucas postula tres mecanismos principales a partir de los cuales puede establecerse la "memoria" de mecanismos que conducen a cambios: expresión genética afectada por déficit de nutrientes particulares, reducción del número de células que conduce a limitaciones funcionales y selección de clones.

FIGURA 1. Marco conceptual de la teoría de Barker<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Adaptado por el autor

En relación con el segundo momento, la amplificación, se ha podido observar<sup>9</sup> que en algunas de las variables como la tensión arterial (TA), por ejemplo, las diferencias observadas según peso al nacer (PN) o durante la infancia son menores que las observadas en la edad adulta, observación que condujo a postular que los procesos iniciados durante la gestación se amplifican a lo largo de la vida. Los mecanismos de iniciación y amplificación en relación con la hipertensión arterial habían sido postulados inicialmente por Folkow.<sup>10</sup>

Barker y col. han apoyado muchas de sus observaciones en resultados obtenidos en estudios a partir de modelos animales. Algunas de las observaciones a partir de tales modelos corresponden al desarrollo de hipertensión en ratas cuyas madres recibieron dieta hipoproteica, que perdura a lo largo de la vida extrauterina,<sup>11</sup> o la observación en cobayos en los que la ligadura unilateral de la arteria umbilical conduce a la reducción del peso al nacer e incremento de la tensión arterial en las crías.<sup>12</sup>

Se ha observado, además, que la restricción proteica durante la gestación en ratas se asocia con cambios en el tamaño, la morfología y la funcionalidad hepática.<sup>13,14</sup> En forma similar, se ha observado reducción en la masa de células  $\beta$  y en la vascularización de los islotes de Langerhans en ratas nacidas de madres que recibieron dieta hipoproteica durante la gestación.<sup>15,16</sup> Del mismo modo, se ha observado en ratas que la restricción alimentaria durante el período de gestación y lactancia se asocia con una reducción permanente en la secreción de hormona de crecimiento,<sup>17-19</sup> al igual que de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF 1), regulado tanto por factores nutricionales como por la hormona de crecimiento.<sup>20</sup>

### **Evidencia epidemiológica del proceso de "programación"**

Con posterioridad a la publicación de los estudios a partir de modelos ecológicos, el grupo de investigadores de Southampton desarrolló y publicó una serie de artículos en los que se analizaron diferentes variables relativas a salud y nutrición temprana en relación con variables de resultado referidas a ECV desde un enfoque epidemiológico, a partir de cohortes poblacionales nacidas

en Preston, Hertfordshire, Farnborough o Sheffield.

A partir de la cohorte de Hertfordshire se observó que el peso al nacer se asoció en forma inversa con la mortalidad por enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. La tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad coronaria en el grupo de mujeres fue de 83 (IC 95% 31-181) en quienes presentaron bajo peso al nacer y 49 (IC 95% 6-176) en las mujeres con peso al nacer mayor a 4.545 g ( $x^2$  4,3,  $p=0,04$ ).<sup>21</sup> Por el contrario, esta tendencia no se observó al analizar el peso al nacer en función del resto de las causas de mortalidad, así como tampoco en relación con el peso al año de vida. Si bien se observaron resultados similares en varones, al analizar en forma conjunta el peso al nacer y al año de vida, el comportamiento fue diferente entre ambos sexos. En tanto que en las mujeres, la razón de mortalidad más elevada se presentó en el grupo de menor PN y mayor peso al año de vida, en los varones fue más elevada en quienes presentaron peso al nacer y peso al año de vida más bajos. Sin embargo, al analizar los datos de Sheffield,<sup>22</sup> no se observaron resultados similares en relación con el peso al nacer y mortalidad por ECV.

Con diferentes resultados entre las poblaciones estudiadas, se observó asociación entre otras medidas corporales al nacer como talla, índice ponderal o peso placentario con la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Martyn<sup>23</sup> analizó la mortalidad por enfermedad coronaria en relación con diversas medidas fetales en hombres nacidos en Hertfordshire y Sheffield entre 1907 y 1930. A pesar de la elevada correlación entre el peso al nacer y el perímetro cefálico ( $r=0,6$ ), no se observó asociación entre éste y la mortalidad por enfermedad cerebrovascular, aunque sí con la mortalidad de causa isquémica (tasa estandarizada de mortalidad 104 contra 88 comparando los pacientes con perímetro cefálico mayor o menor a 35,5 cm). Al analizarlos en forma conjunta, se observó llamativamente que la mortalidad específica fue más elevada en los casos de bajo peso al nacer y perímetro cefálico mayor a 35,5 cm.

Si bien no se observó en esta cohorte una relación significativa con el tamaño placentario, la mortalidad por enfermedad cerebrovascular presentó valores más elevados en el

grupo con bajo peso placentario y elevado perímetro cefálico. En relación con la mortalidad por enfermedad coronaria, los resultados no fueron constantes entre los estudios considerados, ya que, por ejemplo, el tamaño placentario mostró asociación en Helsinki pero no en Sheffield.

La relación descrita entre medidas corporales al nacer y la enfermedad coronaria fue independiente de la edad gestacional en los diferentes estudios desarrollados en Sheffield, Uppsala y Helsinki.<sup>24-26</sup> Sin embargo, la relación entre duración de la gestación y enfermedad coronaria presenta valores más elevados en los grupos de edad gestacional (EG) menor a 37 semanas y mayor a 41.

De modo que las variables que se asocian en mayor medida con la mortalidad por ECV son el bajo perímetro cefálico, el bajo peso o talla al nacer y el bajo peso placentario. Con respecto a la enfermedad cerebrovascular, las variables que mostraron mayor asociación fueron el bajo peso placentario y el peso al nacer en hombres.

En términos de morbilidad por ECV, en Hertfordshire<sup>27</sup> se observó que el peso al año de vida fue en promedio 454 g menor en los hombres con enfermedad coronaria (IC 95% 45 – 817,  $p=0,01$ ), en tanto que no se observó relación con el peso al nacer ( $p=0,9$ ).

Entre las variables intermedias en el proceso de evolución hacia la ECV, se estudiaron la tensión arterial, así como las concentraciones de colesterol, lípidos plasmáticos y factores de coagulación. El peso al nacer<sup>28</sup> mostró una relación inversa con la tensión sistólica en la edad adulta, observaciones que fueron corroboradas por Barker y su equipo,<sup>29</sup> al igual que por otros autores,<sup>30</sup> mostrando un descenso de la TA de 2,8 mm Hg por kg de peso al nacer (IC 4,1 – 1,4,  $p<0,0001$ ).<sup>31</sup> La TA sistólica fue más elevada en los niños que presentaron mayor peso a los 4 años de edad, incrementándose en 1,5 (IC 95% 1,1-1,8) mm Hg por kg de diferencia en el peso a esa edad. Se ha observado, además,<sup>32</sup> que la relación entre el peso al nacer y la TA se incrementa con la edad, independientemente del nivel socioeconómico (NSE) al momento de nacer o en la edad adulta.<sup>33</sup>

La asociación entre bajo peso al nacer (BPN) e hipertensión se observó en niños pequeños para la edad gestacional más que en prematuros, observación confir-

mada por Leon en Uppsala.<sup>34</sup>

En relación con el tamaño placentario, a partir de la cohorte nacida en Preston entre 1935-1943 y residentes en la ciudad en el momento del análisis, se observó<sup>35</sup> que la tensión arterial en la edad adulta (46 a 54 años) mostró una relación directa con el tamaño placentario e indirecta con el PN.

En el Hospital Universitario de Beijing, a partir de los registros obstétricos de nacimientos asistidos entre 1948-51, se observaron similares resultados en términos de asociación entre la TA con el PN y el índice ponderal, pero no con talla al nacer, similar a lo observado en Salisbury (Inglaterra) y en Adelaida, Australia.<sup>5</sup>

### Evidencia epidemiológica del proceso de amplificación

Entre los mecanismos involucrados en el proceso de amplificación se plantean la participación de crecimiento acelerado en niños con bajo peso al nacer,<sup>36</sup> influencias de diferentes trofinas como hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina I (ILGF-I), sistema renina-angiotensina, insulina, actividad nerviosa simpática, catecolaminas y angiotensina II, que pueden determinar cambios en la pared de los vasos sanguíneos, lo que conduce al incremento de la TA.<sup>24</sup>

Las concentraciones de colesterol total, LDL y apolipoproteína b tienden a ser mayores en hombres y mujeres que hubieran presentado bajo peso al nacer, aunque no en forma significativa. Sin embargo, en Hertfordshire,<sup>37</sup> si bien las concentraciones de colesterol total y LDL no se asociaron con el peso al nacer, controlando por sexo y patrones de alimentación en la infancia, sí se observó asociación con HDL y TG. En mujeres, la concentración de HDL en quienes presentaron PN inferior a 2.500 g fue de 1,32 mmol/l, en tanto que el valor medio observado en el grupo con PN mayor a 4.300 g fue de 1,57 mmol/l.

Asimismo, se observó una relación inversa entre la concentración sérica de LDL, colesterol y apolipoproteína b con la circunferencia abdominal, con diferencias significativas luego de ajustar por edad, consumo de tabaco y alcohol. En Sheffield, HDL y TG no mostraron asociación con la circunferencia abdominal u otra medida al nacer.

La concentración de factores de coagula-

ción guarda igualmente una estrecha relación con el desarrollo de ECV. Si bien no se observó asociación entre éstos y ECV en Hertfordshire,<sup>38</sup> los niveles de fibrinógeno fueron más elevados en hombres nacidos con BPN en Sheffield. En Hertfordshire, las concentraciones de fibrinógeno y factor VII fueron más elevadas en quienes presentaron bajo y alto peso al año de vida; las diferencias fueron estadísticamente significativas. El análisis de la relación entre factores de coagulación y ECV presenta resultados contradictorios. En la cohorte de Preston se observó en una muestra de varones, una relación inversa entre talla

al nacer y concentración de fibrinógeno, en forma similar a lo observado en Sheffield. Finalmente, se observó una relación inversa entre circunferencia abdominal y niveles de fibrinógeno en esta última población. Estas observaciones fueron independientes del tabaquismo, clase social, consumo de alcohol o masa corporal en la edad adulta, al igual que al controlar patrones de alimentación durante la infancia y destete.

A modo de resumen se condensan en la *Tabla 1* las principales observaciones presentadas a partir de los estudios epidemiológicos mencionados.

TABLA 1. Resumen de las principales observaciones a partir de estudios epidemiológicos en relación con la hipótesis de Barker.

	Enfermedades coronaria	Enfermedades cerebrovasculares	Tensión arterial	Colesterol y lípidos plasmáticos	Factores de coagulación
<b>Peso al nacer</b>	El peso al nacer se asoció en forma inversa con mortalidad por enfermedad coronaria (tendencia estadísticamente significativa) y enfermedad cerebrovascular (no significativa) en Hertfordshire. No se observaron resultados similares al analizar los datos de Sheffield.		Relación inversa entre peso al nacer y tensión arterial, estadísticamente significativa, a diferentes edades (Preston, Sheffield, Hertfordshire, Farnborough, entre otros). La asociación entre BPN e hipertensión se observó en niños pequeños para la edad gestacional más que en prematuros.	Colesterol total, LDL y apolipoproteína b tienden a ser mayores en hombres y mujeres con bajo peso al nacer, no significativa (Sheffield). No se observó tendencia en Hertfordshire.	Fibrinógeno y Factor VII guardan una relación inversa, no significativa, con el peso al nacer en hombres (Hertfordshire y Preston).
<b>Talla o perímetro cefálico al nacer</b>	Se observó mayor frecuencia de morbilidad por enfermedad cardiovascular en India. No se observó asociación entre perímetro cefálico y mortalidad por enfermedad cerebrovascular, aunque sí con mortalidad de causa isquémica (Hertfordshire y Sheffield).		Relación inversa observada en Sheffield. No se observó asociación entre TA y talla al nacer (Salisbury y Hospital Universitario de Beijing).		Relación inversa entre talla al nacer y concentración de fibrinógeno, no significativa en hombres (Hertfordshire, Preston, Sheffield). No se observó relación con el perímetro cefálico en hombres nacidos en Preston.
<b>Circunferencia abdominal</b>			Relación inversa, estadísticamente significativa entre circunferencia abdominal y tensión arterial (Sheffield).	Relación inversa entre concentración sérica de LDL, colesterol y apolipoproteína b con circunferencia abdominal, luego de ajustar por edad gestacional (Sheffield).	Relación inversa entre circunferencia abdominal y niveles de fibrinógeno en hombres (Sheffield).
<b>Peso placentario</b>	Resultados contradictorios entre diferentes cohortes.	Mayor mortalidad en el grupo de bajo peso placentario y elevado perímetro cefálico.	La tensión arterial en la edad adulta mostró una relación directa con el tamaño placentario (Preston, Salisbury y Adelaida).		Relación directa y significativa en hombres (Preston)
<b>Peso al año de vida</b>	Relación inversa en hombres pero no en mujeres (Hertfordshire).		No se observó relación en la cohorte nacida en Hertfordshire.		Relación inversa y significativa en hombres (Hertfordshire).

## DISCUSIÓN

Se han presentado en forma general los principales aspectos que fundamentan a la teoría o hipótesis de Barker. Según las palabras de Kramer,<sup>39</sup> si bien "la hipótesis, y el trabajo original y creativo diseminado han llevado aire fresco a la epidemiología perinatal y cardiovascular", del mismo modo se han oído cuestionamientos y, de hecho, la hipótesis no ha recibido amplia aceptación en las disciplinas antes mencionadas. Tales cuestionamientos se refieren fundamentalmente a limitaciones metodológicas. De modo que, en relación con los objetivos propuestos, se hace necesario analizar en qué medida la evidencia presentada por los autores permite sustentar los postulados considerados en la teoría.

Toda teoría debe sustentarse y, por lo tanto, requiere para su construcción, presentación y análisis, la definición de un marco conceptual que permita visualizar y conceptualizar lo que en ella se plantea. El marco conceptual presentado por Barker aún es global y con cierta vaguedad en algunos de los conceptos y relaciones planteadas.<sup>40</sup> Si bien los marcos conceptuales se utilizan más frecuentemente en investigaciones cualitativas,<sup>41</sup> la identificación y planteamiento de los problemas no difiere entre estudios cualitativos o cuantitativos. La clara identificación de las variables participantes, su lugar en la cadena de relaciones y la dirección en la que se dan estas relaciones constituye la forma de plantear adecuadamente el problema a estudiar. La operacionalización de las variables, junto con los conceptos que subyacen en los indicadores utilizados (por ejemplo, ¿en qué medida el PN es expresión del estado nutricional durante la gestación?) limitan en cierto modo el marco teórico planteado.

Si se consideran los criterios definidos por Bradford Hill<sup>42</sup> (véase la *Tabla 2*), la identificación de asociaciones estadísticamente significativas constituye un primer paso, necesario pero no suficiente, en el proceso de identificación de relaciones causales. Si bien bajos grados de asociación no necesariamente permiten descartar la presencia de una asociación causal, es más probable que ésta se presente ante grados de asociación elevados. Barker y sus colegas han presentado resultados en los que se observa asociación entre el peso al nacer y la mortalidad por

ECV u otras variables intermedias. Sin embargo, la magnitud de tales asociaciones es variable en términos de significación estadística. Algunas de las relaciones muestran intervalos de confianza muy amplios para las estadísticas estimadas, o bien se observan diferencias pequeñas, como es el caso de la TA según el peso, observándose variaciones de entre 1,5 y 2,8 mm Hg por kg de peso.

*TABLA 2: Criterios orientadores de relación causal*

- 
1. Magnitud de la asociación
  2. Constancia
  3. Especificidad
  4. Temporalidad
  5. Gradiente biológico
  6. Plausibilidad biológica
  7. Coherencia en los resultados
  8. Evidencia experimental
  9. Analogía
- 

Si bien algunos de los resultados presentados coinciden con los observados en otras poblaciones,<sup>43</sup> varias de las observaciones no se replicaron en todos ellos.

La temporalidad en las relaciones causales (que los eventos postulados como causales se produzcan en el tiempo previamente a la aparición de las consecuencias) constituye un supuesto básico. Este criterio fue considerado, ya que se analizan eventos ocurridos al nacer o en los primeros años de vida con eventos que ocurren en la edad adulta. Sin embargo, en este caso, el tiempo "juega en contra" debido a la distancia entre los eventos analizados, que limita la identificación y el control de variables intervinientes durante el período intermedio, fundamentalmente en estudios retrospectivos. Diferentes autores presentan argumentos a favor y en contra del efecto de situaciones de privación en el momento de inicio de los mecanismos planteados que continúan interviniendo a lo largo de la vida, y atribuyen a esta causa los resultados considerados.<sup>44-49</sup>

Si bien muchas veces es difícil de juzgar, el concepto de plausibilidad biológica de la relación causal propuesta es igualmente importante en el camino de examinar relaciones causales. Si bien no fue un objetivo de este trabajo, los aspectos conceptuales plan-

teados en la teoría han sido analizados ampliamente en la bibliografía, así como los mecanismos involucrados. Waterland y Garza<sup>50</sup> analizaron la teoría, fundamentalmente desde el punto de vista de los mecanismos planteados, con un extenso análisis de la bibliografía y postulando caminos para la adecuada identificación de los mecanismos involucrados; según ellos, si bien estos mecanismos son sugestivos, resta identificar mecanismos específicos que puedan explicar la persistencia del efecto temprano.

Barker y col. han planteado observaciones a partir de estudios ecológicos y epidemiológicos de tipo retrospectivo, apoyándose en algunos casos en estudios experimentales en modelos animales. En el caso de los estudios ecológicos, el principal aspecto a considerar se refiere a las limitaciones para realizar inferencias a nivel individual a partir de datos poblacionales. En el caso de los estudios retrospectivos desarrollados, podría remarcarse como limitación los sesgos inherentes a este tipo de diseño, donde los sesgos en la selección de los sujetos pueden ser importantes.<sup>51</sup>

La identificación y el tratamiento de los factores de confusión constituye un paso fundamental en la identificación de relaciones causales. En primer lugar, si los factores de confusión no se reconocen en la definición conceptual del modelo a estudiar, será imposible controlar su efecto en la etapa de análisis. Sin embargo, no es posible tener en cuenta la totalidad de los factores de confusión, de modo que su tratamiento implica el control de su efecto (mediante exclusión, análisis estratificado o métodos de análisis multivariado, etc.) junto con la aleatorización en los diseños experimentales. Los autores consideraron algunos de los posibles factores de confusión como tabaquismo, consumo de alcohol o patrones de alimentación temprana, aunque tal vez debería profundizarse su análisis y mejorarse su estimación, fundamentalmente a partir de estudios prospectivos. Kramer<sup>51</sup> plantea como principales factores de confusión a considerar, el nivel socioeconómico –asociado con el crecimiento fetal como con la enfermedad en la edad adulta– y los factores como la hipertensión durante la gestación asociados con restricción en el crecimiento fetal. Igualmente, el autor plantea las limitaciones que puede

significar un inadecuado control de variables concatenadas en la misma red causal, “inflando” de ese modo las asociaciones observadas.

## CONCLUSIÓN

En síntesis, la hipótesis de Barker se presenta como un interesante y complejo modelo explicativo de la participación de condiciones de privación durante la vida intrauterina en el desarrollo de obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes en la edad adulta.

La consideración y valoración del estado nutricional durante la gestación y los primeros años de vida es primordial, debido a sus implicancias a corto y a largo plazo. En este sentido, los aspectos involucrados en la teoría de Barker son de relevancia tanto para el médico obstetra como para el pediatra.

Sin embargo, debido a la observación de asociaciones no siempre constantes y en algunos casos con bajo nivel de significación, sumado a las dificultades metodológicas planteadas y a la falta de identificación de algunos de los mecanismos involucrados, es necesario continuar investigando en tal sentido, orientándose a profundizar el conocimiento de tales mecanismos, utilizando diseños metodológicos más adecuados.

En términos más generales, concluimos que la comprobación de hipótesis o teorías implica la definición de modelos conceptuales y analíticos, junto con un adecuado diseño metodológico que permita alcanzar los criterios de causalidad.

## Agradecimiento

A los Dres. Enrique O. Abeyá Gilardon, Fernando Barros y Alberto Manterola por los interesantes comentarios y sugerencias brindados al manuscrito. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schön D. La formación de profesionales reflexivos. Hacia un nuevo diseño de la enseñanza y el aprendizaje en las profesiones. Barcelona: Paidós/MEC, 1992
2. Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. New York: Churchill Livingstone, 1998.
3. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1:1077-1081.
4. Barker DJP, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *BMJ* 1987; 295:83-86.

5. Forsdhal A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 1997; 31: 91-95.
6. Notkola V. Living conditions in childhood and coronary heart disease in adulthood. Helsinki: Finish Society of Sciences and Letters, 1985.
7. Buck C, Simpsin H. Infant diarrhoea and subsequent mortality from heart disease and cancer. *J Epidemiol Com Health* 1982; 36:27-30.
8. Lucas A. Programming by early nutrition in man. En: Bock GR, Whelen J eds. *The childhood environment and adult disease*. Chichester: John Wiley, 1991; 38-55.
9. Whincup P, Cook D, Papacosta O, Walker M. Birth weight and blood pressure: cross sectional and longitudinal relations in childhood. *BMJ* 1995; 311:773-773.
10. Folkow B. Cardiovascular structural adaptation; its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin Sci Mol Med* 1978; 55(Suppl):3-22.
11. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci* 1994; 86:217-222.
12. Persson E, Jansson T. Low birth weight is associated with elevated adult blood pressure in the chronically catheterized guinea-pig. *Acta Physiol Scand* 1992; 145:195-196.
13. Desai M, Crowther NJ, Ozanne SE, Lucas A, Hales CN. Adult glucose and lipid metabolism may be programmed during fetal life. *Biochem Soc Trans* 1995; 7:351-363.
14. Hales CN, Desai M, Ozanne SE, Crowther NJ. Fishing in the stream of diabetes: from measuring insulin to the control of fetal organogenesis. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 341-350.
15. Snoek A, Ramacle C, Reusens B, Hoet JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neon* 1990; 57:107-118.
16. Berney DM, Desai M, Palmer DJ, Greenwald S, Brown A, Hales CN. The effects of maternal protein deprivation on the fetal rat pancreas: major structural changes and their recuperation. *J Pathol* 1997; 183:109-115.
17. Stephan JK, Chow B, Frohman LA, Chow BF. Relationship of growth hormone to the growth retardation associated with maternal dietary restriction. *J Nutr* 1971; 101:1453-1458.
18. Zeman FJ, Shrader RE, Allen LH. Persistent effects of maternal protein deficiency in postnatal rats. *Nut Rep Int* 1973; 7: 421-436.
19. Harel Z, Tannemabaum GS. Long-term alterations in growth hormone and insulin secretion after temporary dietary protein restriction in early life in the rat. *Pediatr Res* 1995; 38:747-753.
20. Owens JA. Endocrine and substrate control of fetal growth: placental and maternal influences and insulin-like growth factors. *Reprod Fertil Dev* 1991; 3:501-517.
21. Osmond C, Barker DJP, Winter PD, Fall CHD, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993; 307:1519-24.
22. Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306:422-6.
23. Martyn CN, Barker DJP, Osmond C. Mothers' pelvic size, fetal growth and death from stroke and coronary heart disease in men in UK. *Lancet* 1996; 348:1264-68.
24. Koupilova I, Leon DA. Birthweight and mortality from ischaemic heart disease and stroke in Swedish men aged 50-74 years. *J Epidemiol Com Health* 1996; 50:592 (abstract)
25. Forsen T, Erikson JG, Toumiletho J, Teramo K, Osmond C, Barker DJP. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ* 1997; 315:837-840.
26. Fall CHD, Vijayakumar M, Barker DJP, Osmond C, Duggleby S. Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ* 1995; 310: 17-19.
27. Wadsworth MEJ, Cripps HA, Midwinter RE, Colley JRT. Blood pressure in a national birth cohort at the age of 36 related to social and familial factors, smoking and body mass. *BMJ* 1985; 291:1534-1538.
28. Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298:564-567.
29. Gennser G, Rymark P, Isberg PE. Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *BMJ* 1988; 296:1498-1500.
30. Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJP, Cruddas AM, Fall CHD. Initiation of hypertension and its amplification throughout life. *BMJ* 1993; 306:24-27.
31. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996; 14:935-941.
32. Koupilova I, Leon DA, Vagero D. Can confounding by sociodemographic and behavioral factors explain the association between size at birth and blood pressure at age 50 in Sweden? *J Epidemiol Com Health* 1997; 51:14-18.
33. Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berlund L, Mohsen R, Vagero D. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 years old Swedish men. *BMJ* 1996; 312:401-406.
34. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301:259-262.
35. Ousnted MK, Cockburn JM, Moar VA, Redman CWG. Factors associated with the blood pressures of children born to women who were hypertensive during pregnancy. *Arch Dis Child* 1985; 60:631-635.
36. Fall CHD, Barker DJP, Clark PMS, Hales CN, Stirling Y. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ* 1995; 310:428-432.
37. Barker DJP, Meade TW, Fall CHD, Lee A, Osmond C, Phipps K, Stirling Y. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and Factor VII concentrations in adult life. *BMJ* 1992; 304:148-152.
38. Kramer MS, Joseph KS. Enigma of fetal/infant-origins hypothesis (Commentary). *Lancet* 1996; 348:1254-1255.
39. Paneth N, Susser M. Early origin of coronary heart disease (the "Barker hypothesis"). *BMJ* 1995; 310:411-412.
40. Miles MB, Huberman AM. *Qualitative data analysis*. California, USA: Sage Publications Inc, 1994.

41. Hill AB. Principles of medical statistics. 9th ed. New York: Oxford University Press 1971.
42. Stein CE, Fall CHD, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJP. Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet* 1996; 348:1269-1273.
43. Ben-Shlomo Y, Smith GD. Deprivation in infancy or in adult life: which is more important for mortality risk? *Lancet* 1991; 337: 530-534.
44. McLoone P, Boddy FA. Deprivation and mortality in Scotland, 1981 and 1991. *BMJ* 1994; 309:1465-1469.
45. Sloggett A, Joshi H. Higher mortality in deprived areas: community or personal disadvantage. *BMJ* 1994; 309:1470-1474.
46. Bartley M, Power C, Blane D, Davey Smith G, Shipley M. Birth weight and later socioeconomic disadvantage: evidence from the 1958 British cohort study. *BMJ* 1994; 309:1475-1479.
47. Leon DA, Smith GD, Shipley M, Strachan D. Adult height and mortality in London: Early life, socioeconomic confounding, or shrinkage? *J Epidemiol Com Health* 1995; 49:5-9.
48. Notkola V, Punsar S, Karvonen MJ, Haapakoski J. Socio-economic conditions in childhood and mortality and morbidity caused by coronary heart disease in adulthood in rural Finland. *Soc Sci Med* 1985: 517-523.
49. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:179-197.
50. Jes ME, Swerdlow AJ. Bias caused by migration in case-control studies of prenatal risk factors for childhood and adult disease. *Am J Epidemiol* 1996; 143 (8):823-831.
51. Kramer MS. Invited commentary: Association between restricted fetal growth and adult chronic disease: Is it causal? Is it important? *Am J Epidemiol* 2000; 152:605-608.

## ARTÍCULO POR INVITACIÓN

**Programación fetal: aspectos clínicos y epidemiológicos de las enfermedades del adulto.****Fetal programming: epidemiological and clinical aspects of adult diseases.**

\* Dr. Jorge Arturo Cardona Pérez

\*\* Dra. Silvia Romero Maldonado

\*\*\* Dra. Jenny Esquivel Moreno.

**RESUMEN**

El feto responde a la malnutrición materna, disfunción placentaria y otras influencias ambientales modificando su desarrollo fisiológico y deteniendo su crecimiento. Estos procesos adaptativos representan riesgo para enfermedades crónicas del adulto. A nivel molecular se presentan cambios transcripcionales en vías metabólicas y del crecimiento. Los estudios epidemiológicos sugieren que los mecanismos epigenéticos participan incluso en la herencia transgeneracional no genómica. Es importante rediseñar los programas de nutrición de la mujer embarazada, considerar la ingesta de micronutrientes y fomentar la lactancia materna, todas estrategias a nuestro alcance. En un futuro cuando se conozcan a fondo los fenómenos bioquímicos relacionados, podrán identificarse biomarcadores para detectar recién nacidos en riesgo de desarrollar enfermedades del adulto e implementar estrategias preventivas y terapéuticas.

**PALABRAS CLAVE:** Programación fetal; Enfermedades epigenéticas.

**ABSTRACT**

The fetus responds to maternal malnutrition, placental dysfunction and other environmental influences modifying their physiological development and decreasing or halting its growth potential. These adaptive processes represent risk for chronic diseases in adults. At the molecular level present transcriptional changes in metabolic and growth pathways. Epidemiological studies suggest that epigenetic mechanisms are involved even in the non-genomic transgenerational inheritance. It is important to redesign nutrition programs for pregnant

women, consider micronutrient intake and encourage breastfeeding, all strategies available to us. In a future where known depth biochemical phenomena related to detect biomarkers may identify infants at risk of developing adult diseases and implement preventive and therapeutic strategies.

**KEYWORDS:** Fetal programming. Epigenetic diseases.

**INTRODUCCIÓN**

La desnutrición y la deficiencia de micronutrientes continúan afectando a madres y niños en países en desarrollo y sigue siendo el principal objetivo para un esfuerzo de intervención nutricional. El peso bajo al nacimiento (PBN) asociado con restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) es al menos dos veces más común en países en desarrollo y refleja la pobre nutrición materna. Siendo uno de varios factores de riesgo para generar enfermedades crónicas en países en desarrollo. La obesidad, así como enfermedades crónico degenerativas como hipertensión, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (no insulino dependiente) se han incrementando a nivel mundial. Los aumentos en la prevalencia de obesidad en México se encuentran entre los más rápidos documentados en el plano mundial. La prevalencia de obesidad y sobrepeso en México en población adulta de acuerdo a la última Encuesta Nacional de Salud (1) de 2012 es de 73% para mujeres y 69.4% para los hombres; por otro lado, la prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad combinadas en población en edad escolar se reporta en 34.4%. En relación a enfermedades crónico degenerativas en México se reporta una prevalencia de 9.2% para diabetes y 33.3% de hipertensión arterial

\* Director General Instituto Nacional de Perinatología. México

\*\* Jefe Unidad Cuidados Intermedios INPer México

\*\*\* Universidad del Bosque. Colombia.

Ciudad de Mexico, Mexico

crónica en varones así como 30.8% en mujeres. Todo lo anterior resalta la importancia de incidir con estrategias de prevención tempranas en el período perinatal para modificar estos desenlaces.

La desnutrición y el crecimiento subóptimo fetal, pueden contribuir en mayor medida a un mayor riesgo de enfermedades crónicas, de acuerdo con la hipótesis de Barker (2) De acuerdo con esta teoría, la desnutrición in útero (y la primera infancia) genera cambios que modulan la fisiología y el metabolismo del organismo a mediano y largo plazo, lo que se ha denominado programación. Dicha “programación” predispone e incrementa el riesgo del adulto a padecer enfermedades crónicas como enfermedad coronaria y trastornos relacionados, accidentes cerebrovasculares, diabetes, obesidad e hipertensión. Esta hipótesis ha sido sustentada por otros autores a lo largo de las últimas dos décadas y está plenamente demostrada incluso comprometiendo no sólo la primera generación.(1,2) El auge de nuevas ramas de investigación como la Epigenética (cambios ocultos en el DNA) y la metabolómica (el proceso que describe el fenotipo de una célula, un tejido o un organismo a través de la identificación completa de los metabolitos existentes), la cual permite la identificación temprana de órganos afectados en el desarrollo fetal mediante la medición de metabolitos producidos en los mismos (aminoácidos, proteínas etc) o el producto de éstos (orina, enzimas, etc.), apoyan su teoría.(3)

### **CONCEPTO DE PROGRAMACIÓN Y LA HIPÓTESIS DE “ORIGEN FETAL”**

La hipótesis de origen fetal, propone que las alteraciones en la nutrición fetal y el estatus endocrinológico, resulta en adaptaciones en el desarrollo que cambian permanentemente la estructura, fisiología y el metabolismo; de aquí, la predisposición individual a presentar enfermedades cardiovasculares, metabólicas y enfermedades endocrinológicas en la vida adulta.(4) El proceso por el que el estímulo o insulto en un período crítico de desarrollo tiene efectos a largo plazo, se denomina programación.(5) En términos evolutivos, el fenómeno, es probable que refleje los beneficios de la plasticidad durante el desarrollo temprano. Consistentemente con esto, se cree que la enfermedad cardíaca coronaria puede ser una consecuencia de adaptaciones fetales a la desnutrición que son beneficiosos para la supervivencia a corto plazo, a pesar de que son perjudiciales para la salud en la vida

postreproductiva.(6)

Los estudios experimentales en animales, han documentado numerosos ejemplos de la programación fetal, los más recientes, demuestran que las alteraciones en la nutrición materna pueden tener efectos a largo plazo sobre la dependencia que guarden en relación con la enfermedad cardiovascular humana. Por ejemplo, la alimentación de ratas embarazadas con dieta baja en proteínas se asocia a que sus crías presenten elevación permanente de la presión arterial.(7)

Las ratas cuyas madres habían sido alimentadas con una dieta proteico/calórica baja, mostraron permanentemente un balance alterado entre la producción hepática de glucosa y su utilización; el control de las ratas alimentadas con la misma dieta durante la vida posnatal, no tenían alteraciones en el metabolismo de la glucosa hepática.(8)

Otros efectos notables a largo plazo de las alteraciones en la nutrición materna incluyen cambios en el metabolismo de colesterol y la secreción de insulina. Aunque algunos efectos de la nutrición pueden ser consecuencias directas de alteraciones de la nutrición materna, también se presentan cambios en el metabolismo del colesterol, la secreción de insulina y el desarrollo renal.

Se piensa que lo anterior puede ser consecuencia directa de alteraciones en la disponibilidad del sustrato y que a su vez esto sea mediado por los efectos hormonales. Estos pueden alterar el desarrollo de los tejidos fetales específicos, durante los períodos sensibles del desarrollo,(9) o puede generar cambios en la secreción hormonal a largo plazo o en la sensibilidad de la hormona. (10) En animales de experimentación se ha implicado al hipotálamo fetal como una llave

que puede ser programada por cambios transitorios en el estatus endocrinológico prenatal.(3)

### **CONCEPTO: “CATCH UP GROWTH”**

El crecimiento de recuperación o “catch up growth” es un proceso fisiológico fundamental para los pacientes nacidos pequeños para su edad gestacional, para alcanzar una talla final normal.(11) En general, se define como una velocidad de crecimiento mayor (de peso corporal, en particular) que la media para la edad cronológica y de género. Se caracteriza por una tasa desproporcionadamente más alta de ganancia de grasa en cuanto a composición corporal y en parte impulsada por los mecanismos de conservación de energía que operan a través de la termogénesis

suprimida.(12) La recuperación del crecimiento también parece ser impulsado por una disminución de la saciedad.(13) En las ratas neonatas que tuvieron restricción proteica materna durante el embarazo mostraron un rápido crecimiento de recuperación cuando se les proporciona una nutrición adecuada. Los resultados de los estudios en ratas implican que no es el peso al nacimiento en sí, sino la recuperación del crecimiento como consecuencia de la baja del peso al nacimiento, siendo parcialmente responsable de los efectos de programación observados en edades más tardías. En si “catch up growth” por sí sola, puede explicar los orígenes tempranos de la enfermedad, mientras mas rápido sea la ganancia ponderal, mayor el riesgo de obesidad en la infancia.(14)

### CONCEPTO EPIGENETICA

El término “epigenética” se refiere a las modificaciones heredables de material genético en las células somáticas, que persisten a través del proceso de la división celular mitótica. La modificación epigenética de la expresión génica ha sido recientemente identificada como un posible mecanismo subyacente de la programación fetal en los puntos de ajuste y sensibilidades metabólicas. El efecto de los mecanismos epigenéticos sobre los cambios casi permanentes en los patrones de expresión génica de los diferentes tejidos son una parte clave de la diferenciación celular durante la embriogénesis y el desarrollo normal del feto. Entre los procesos específicos que han sido identificados son la acetilación de histonas, las metilación del ADN, y la inhibición de micro-ARN de la traducción del gen (Baek et al 2008).

Las histonas son proteínas estructurales que organizan el envase bien enrollado de cromosomas nucleares. Cuando los grupos acetilo se unen a residuos de lisina específicos de moléculas de histonas, la unión del ADN a las histonas se modifica haciendo las regiones vecinas disponibles para la transcripción de los tramos afectados de ADN. Las regiones promotoras para muchos genes incluyen secuencias de citidina-guanosina, o de sitios CpG, que son sitio potencial para la unión de grupos metilo. Cuando las regiones promotoras de los genes son fuertemente etiladas, la unión de factores de transcripción necesarios para la iniciación de la transcripción se inhibe. Por el contrario, la metilación de regiones promotoras mejora la transcripción de genes.

La desacetilación de histonas y la metilación del promotor se encuentran entre los mecanismos

habituales por los que el desarrollo de líneas celulares se determina. (Cavalli2006)

### EPIDEMIOLOGIA: PROGRAMACIÓN FETAL

Actuales factores de riesgo

\* Influencia materna

\* RCIU

\* Hijo de madre diabética

### LA INFLUENCIA MATERNA.

La etapa de formación embrionaria y fetal es de alta sensibilidad a cualquier cambio y tipo de exposición en el ambiente intrauterino, los cambios modulan el desarrollo y tienen efectos en el producto. Estudios epidemiológicos y estudios realizados en animales han demostrado que la programación prenatal de los sistemas fisiológicos pueden alterar el crecimiento y/o la función de los diferentes sistemas y con ello la aparición de enfermedades en la etapa adulta incluyendo las concernientes a los desórdenes del neurodesarrollo y el comportamiento aparte de las más comunes como hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, renales entre otras(15). Por ejemplo: la restricción proteica durante la gestación causa hipertensión sistémica en la descendencia, esto se explica parcialmente por una alteración en la expresión génica secundaria a metilación, ambos la metilación alterada y las anormalidades metabólicas pueden ser prevenidas mediante la suplementación en la dieta materna con ácido fólico el cual es una de las principales moléculas involucradas en los pasos bioquímicos de la generación del grupo metilo. (16) El mayor problema de la población actual es la obesidad, ha sido notable el aumento progresivo de la incidencia en población cada vez más joven, pero, ¿es esto producto de la programación y descendencia de una madre obesa? Armitage y cols.(17) en 2008 plantean la teoría de la “sobrenutrición fetal”, esta describe que la madre obesa mantiene un alto contenido circulante de glucosa, ácidos grasos libres y concentraciones de aminoácidos, que resultan en la alteración de funciones como el control del apetito, la función neuroendocrina y el metabolismo energético del feto, llevándolo a un mayor riesgo de adiposidad en la edad adulta (con el subsecuente aumento de riesgo metabólico y la aparición de enfermedad cardiovascular adicional al riesgo de obesidad hay evidencia de efectos a nivel pancreático, con alteración de la homeostasis insulina/glucosa, alteraciones en los lípidos circulantes que lleva a dislipidemias y alteraciones a nivel hepático como la

presencia de hígado graso).(18)

### **RESTRICCIÓN EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)**

El crecimiento adecuado del feto depende de la viabilidad de la unidad feto-placentaria, la cual radica e el establecimiento de un flujo placentario adecuado, así como de un intercambio eficiente y suficiente de nutrimento y de oxígeno a través de la misma. La insuficiencia placentaria se define por la incapacidad para abastecer en forma óptima las demandas del feto durante la gestación. En la insuficiencia placentaria se ha descrito una disminución de las moléculas transportadoras de aminoácidos a nivel placentario, lo cual condiciona una insuficiente abastecimiento al feto. Algunos estudios han demostrado un incremento de la relación glicina/valina a nivel del líquido amniótico y en sangre del cordón umbilical, lo cual es un indicador de desnutrición calórico/proteica.

Estudios han demostrado que en fetos con RCIU, la capacidad de respuesta a la secreción de insulina por células  $\beta$  pancreáticas está limitada, probablemente como una respuesta de adaptación ante niveles de glucosa depletados durante la gestación.(19) Sin embargo este hallazgo no ha sido consistente.(20) Parecería no existir diferencia estadísticamente significativa en lo que respecta a la secreción de insulina cuando se comparan de manera transversal sujetos de bajo peso y adecuado peso al nacer, sin embargo existe otros estudios donde sugieren que sujetos y animales de experimentación que han manifestado RCIU, muestran una disminución en la producción de células  $\beta$ , con disminución progresiva en el número de las mismas. Estas condiciones se desarrollan probablemente por alteraciones el transporte de electrones en la cadena respiratoria, con aumento en la síntesis de radicales libres de oxígeno que condicionan daño al ADN mitocondrial ante la insuficiencia útero-placentaria. Es posible, que el ambiente adverso prenatal condicione modificaciones epigenéticas en los genes clave de la regulación del desarrollo y función de las células  $\beta$ .

También ha sido descrita la resistencia a la leptina a nivel pancreático, lo cual mantiene inhibido el mecanismo fisiológico de retroalimentación negativo que evita hiperinsulinemia y, por lo tanto la adipogénesis. Se ha propuesto entonces que esta alteración perpetúa el hiperinsulinismo en los casos de obesidad y condiciona el desarrollo de diabetes. (21)

### **HIJO DE MADRE DIABÉTICA**

Uno de los mecanismos que sirven para explicar el fundamento de la enfermedad crónica a futuro de la descendencia, es la hipótesis que describe que los niños que nacen después de un embarazo con diabetes materna tienen un alto riesgo (6 veces más) para presentar diabetes tipo 2 en la edad adulta, que aquellos que nacieron a partir de un embarazo sin diabetes. Esta prevalencia se determinó al realizar un análisis multivariable, donde se tomaron en cuenta la diabetes paterna, la edad e aparición de la diabetes de los padres, y la obesidad de los hijos.(22) El conocimiento del papel de la diabetes materna en la programación fetal se debe en si a Pedersen de Copenhague y Norbert Freinkel y sus colegas de Chicago. Ellos generaron el concepto de teratogénesis mediada por sustratos energéticos

que incluyen a la glucosa, ácidos grasos y aminoácidos e incluyeron una serie de defectos al nacimiento que se expresan en una amplia gama de cambios en el hábito corporal del feto en desarrollo. (23) Pedersen destacó la adiposidad de un bebé hijo de madre diabética. “lo mas llamativo es la obesidad, las mejillas de querubín ojos redondos y cuello corto”. (24) El fenómeno de generar adiposidad orgánica se atribuyó a la hiperglucemia y la hiperinsulinemia fetal y más tarde, en los indios Pima de Arizona se observó que los hijos de mujeres diabéticas tenían un mayor riesgo de obesidad e intolerancia a la glucosa. (25) En este escenario, el incremento del metabolismo de la glucosa en el feto puede generar un consumo excesivo de oxígeno (es decir, la hipoxia relativa) y en consecuencia, generar una condición de estrés oxidativo. Este último fenómeno, puede afectar el desarrollo normal de los órganos y sistemas que están completando su desarrollo durante la gestación tardía y/o durante el período perinatal, manifestándose en alteraciones en la vasculatura(26), placenta y riñón. En particular existen dos alteraciones en la vasculatura de la placenta que apoya la asociación entre el riesgo elevado de diabetes gestacional y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. En este sentido se pueden describir dos observaciones:

1. Anatomía y alteraciones funcionales que involucran la falta de regulación de la placenta y del control del tono vascular.(27)
2. Las alteraciones en la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis alterada). Puesto que el sistema circulatorio de la placenta forma una red circulatoria continua con la circulación fetal. Al existir cambio en la anatomía y en la función de la

placenta, nos puede sugerir que estas anomalías son las que pueden generar los cambios en la vida más tardíamente.

La placenta es un órgano endócrino y una barrera inmune, es la unidad funcional donde se produce el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, la absorción de nutrientes y la eliminación de los desechos metabólicos. La placenta impide el paso de macromoléculas de más de 700 Daltons, mientras que las partículas más pequeñas como la melatonina, hormonas, las catecolaminas, etc. pueden cruzar.(28) Por lo tanto la placenta presenta una permeabilidad selectiva que se conoce como la barrera placentaria. Durante la formación de la placenta humana, los vasos sanguíneos maternos son invadidos por células trofoblásticas que a su vez están en contacto directo con la sangre materna. Este tipo de estructura se denomina placenta hemocorial y cuenta con dos capas la materna y la fetal. En el lado materno, hay un proceso degenerativo laminar en la zona de la unión donde se forma la capa materna o de la superficie uterina, que en general están formados por vasos maternos. El endotelio ha sido reemplazado por células de la placenta (citotrofoblasto invasivo). Citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto diferenciados se derivan de las células trofoblásticas.(29)

Uno de los mecanismos asociados detrás de este aumento de la angiogénesis de la placenta con diabetes mellitus gestacional puede estar relacionado con el efecto proangiogénico de la hiperglucemia,(30) que a su vez provoca una mejora en la síntesis y liberación de VEGF de la placenta (factor de crecimiento vascular endotelial), así como la expresión de los receptores para VEGF y producción de óxido nítrico. Por lo tanto se ha demostrado que las placentas de las mujeres con

hiperglucemia presentan niveles altos de receptores para VEGF y VEGF2, pero se reduce la expresión del receptor de VEGF1,(31) principalmente en células vasculares y trofoblásticas en mujeres con DMG.

Se ha descrito que la insulina activa al menos dos tipos de receptores de insulina (IR), de tipo A (IR-A, asociado con un fenotipo mitogénico) y un tipo B (IR-B asociado con un fenotipo metabólico), que están elevados en HUVEC (human umbilical vein endothelial cell) y hPMEC (producción de citocinas en células endoteliales pulmonares) (32) respectivamente. Esta localización de los receptores de insulina feto placentaria puede estar relacionado con la capacidad proliferativa diferencial del endotelio.

Además existe una clara asociación entre

enfermedades maternas (incluyendo diabetes gestacional) y el futuro. Es claro como la salud materna tiene una implicación de salud en su descendencia, asociado a factores genéticos (como un fenotipo particular, el cual puede ser transmitido genéticamente a la descendencia). Existe también la implicación paterna en el género (genotipo padre puede afectar el fenotipo).

#### **OTRAS TEORIAS: ALTERACIONES DE LA COMPOSICION CORPORAL**

Los sujetos que han desarrollado RICU tienden a manifestar un índice de masa corporal (IMC) inferior al de aquellos que tuvieron un mayor peso al nacer, sin embargo, tienden a presentar una acumulación del tejido adiposo de predominio central y visceral, con una disminución muy significativa de la masa muscular que se hace significativa a partir de la pubertad.(33,34)

La adipogénesis se inicia a nivel intrauterino y se acelera en el período posnatal inmediato y mediato. El segundo surgimiento de ganancia grasa se da alrededor de los seis años. La ganancia de adiposidad en etapas más tempranas predispone al adulto a la obesidad. El ambiente intrauterino podría no predecir el tiempo en que se presenta el segundo pico de ganancia grasa, sin embargo, lo que si es claro, es que en esta etapa se programa la morfología y el metabolismo de los adipocitos. El tejido graso en contraposición con otros tejidos corporales, tiene un potencial limitado de crecimiento y no es reversible.

Los recién nacidos con RCIU manifiestan una reducción muy marcada del porcentaje de grasa corporal relacionada con bajo acúmulo de lípidos a nivel del adipocito,(35) secundario a la restricción calórica experimentada en la vida intrauterina. La resistencia temprana a la insulina ha sido igualmente demostrada en el tejido adiposo, lo cual se manifiesta por una acción antilipolítica alterada de la insulina,(36) con un incremento en la síntesis de ácidos grasos libres, lo cual exacerba sinérgicamente la resistencia a la insulina. Sin embargo, parecería que el efecto lipogénico de la insulina está preservado, con lo cual tiende a incrementarse la cantidad total de masa grasa. El crecimiento de recuperación ó “catch-up growth” promueve un exceso de adiposidad sin incremento paralelo en la masa magra debido a las alteraciones en las vías glucolíticas que conllevan a un disminuido metabolismo basal y de consumo energético a nivel muscular. El resultado es entonces desviación del metabolismo de carbohidratos

ingeridos hacia la síntesis de novo de lípidos y acumulación de grasa en el tejido adiposo.

### **ALTERACIONES EN EL SISTEMA NEUROENDOCRINO**

La leptina es una hormona polipeptídica que se sintetiza y secreta en el adipocito y que ejerce su acción mediante unión a receptores específicos a nivel central y periférico para disminuir el apetito e incrementar el gasto energético.(37) Durante los períodos de ingestión alimentaria se incrementan los niveles de leptina en dichos receptores, lo cual disminuye la expresión del gen de los péptidos orexigénicos NPY y proteína relacionada con el Agouti (AgRP), al mismo tiempo que ejerce un estímulo positivo sobre la secreción de la hormona estimulante de melanocitos ( $\alpha$ -MSH) derivada de la proopiomelanocortina (POMC) con potente efecto anorexigénico. En sujetos adultos obesos existen niveles anormalmente elevados de leptina que condicionan un desacoplamiento de la misma con su receptor a nivel central, con lo cual se genera una disrupción de la transducción de las señales anorexigénicas y resistencia a la acción de la leptina. (38)

Diversos estudios realizados en ovejas que poseen una secuencia de desarrollo de los centros reguladores del apetito semejantes a las que ocurren el humano, han demostrado un incremento en la expresión de la isoforma larga del receptor de leptina (OB-Rb), que se expresa en forma intensa en el ARC y en el NVM del hipotálamo. El estímulo de leptina sobre el NVM controla la termorregulación, particularmente a nivel del tejido graso pardo, por lo que la influencia a este nivel regula la actividad termogénica más que la ingesta.

### **LA PROGRAMACIÓN FETAL DE ENFERMEDADES CRÓNICAS. EL CONCEPTO, LA EVIDENCIA EXPERIMENTAL Y LOS MECANISMOS PROPUESTOS.**

La noción de la programación fetal implica que durante los períodos críticos del crecimiento prenatal, los cambios en el medio nutricional y hormonal del embrión pueden alterar la expresión completa del genoma fetal, resultando en efectos permanentes sobre una serie de funciones y estructuras fisiológicas. Algunos también utilizan el término de feto "Inprinting" Cambios programados en la estructura y función pueden incluir una reducción en el número de células, o cambios en la distribución de tipos de

células y en la estructura del órgano, o de lo contrario, la reposición de retroalimentación hormonal, lo que hace la hipótesis de los primeros orígenes, difícil de probar, a pesar de su plausibilidad biológica, es el largo periodo de tiempo que separa el insulto y los efectos adversos, los numerosos factores que pueden modular esta relación a lo largo de la vida y la posibilidad de que el tamaño pequeño o desproporcionado al nacimiento y la enfermedad crónica, no están causalmente vinculados. Existen en particular modelos animales que apoyan la teoría y ayudan a explicar los mecanismos de la programación de la enfermedad crónica en el adulto. Los efectos de la desnutrición materna a lo largo de la gestación o en períodos específicos de crecimiento fetal y el metabolismo, se han estudiado ampliamente en animales. Se ha demostrado, por ejemplo, que la desnutrición a principios de la gestación en ratas, da lugar a la progenie con pesos más altos (obesas) a pesar del poco efecto del peso al nacer, mientras que la desnutrición aguda en los últimos meses del embarazo altera significativamente el crecimiento del feto y la tolerancia a la glucosa de las crías. Estos efectos son similares a los observados en personas expuestas a la hambruna Holandesa. La deficiencia de proteína en ratas embarazadas, en particular, ha servido de modelo para el estudio del metabolismo y adaptaciones endocrinas del feto a la mala alimentación, la base molecular y su impacto a largo plazo.

Una dieta restringida en proteínas isocalórica durante la gestación induce una reducción permanente del tamaño de las crías. El efecto podría ser revertido al alimentar a las ratas con leche materna, alimentada con una dieta normal, pero esto se tradujo en una reducción de vida útil. La reducción de la longevidad se encontró que era asociada con riñones más pequeños e hígado. La presión arterial sistólica aumentó también de forma permanente en las crías de las madres alimentadas con la dieta baja en proteínas así como el peso de los riñones y el número de glomérulos reducidos. Por otro lado también se observó alteraciones en la tolerancia a la glucosa así como alteraciones hepáticas selectivas inducidas por la dieta baja en proteínas de las madres, con una respuesta alterada a la insulina y al glucagón y cambios marcados en la expresión de las enzimas clave de la gluconeogénesis y glucólisis. El contenido de insulina del páncreas y la masa de células  $\beta$  se redujeron. Todos estos efectos se observaron con una deficiencia moderada de proteínas y los efectos

más bien modestos sobre el peso al nacer. Las ratas expuestas a la baja en proteínas durante la gestación, la lactancia y cuando se sometieron a una dieta de “comida rápida” no solo tenían la presión arterial alta, se convirtieron en obesas y tenían altas concentraciones de triglicéridos y eran intolerantes a la glucosa. Estos son componentes típicos del síndrome metabólico. Se ha postulado que la programación nutricional del sistema cardiovascular es dependiente de esteroides. La presión arterial incrementada (hipertensión) se asoció con una reducción de la enzima 11- $\beta$ -hidroxiesteroides deshidrogenasa (11- $\beta$ -OHS), y podría ser prevenida con la supresión de la síntesis materna y fetal de glucocorticoides. También se encontraron enzimas inducibles por glucocorticoides en el cerebro y el hígado de las crías deficientes en proteínas y estas ratas mostraron hipersensibilidad a los glucocorticoides.

Por lo tanto, la programación nutricional de la enfermedad crónica se ha demostrado en animales. Dado la diferencia de las especies, la extrapolación a los humanos debemos de ser cautelosos con la interpretación de los datos. Sin embargo las alteraciones en los puntos de corte del eje hormonal principal son mecanismos mayores dominantes que pueden generar programación fetal, además de algunos cambios estructurales. El restablecimiento del eje hipotálamo hipófisis-adrenal (HHA) y del eje de IGF-1 y la insulina están implicados.

La sobre exposición del feto a los glucocorticoides, como resultado de la activación del eje HHA en condiciones intrauterinas estresantes como son la desnutrición, es probable que participe en la programación de las enfermedades crónicas. El exceso de glucocorticoides también puede ser debido a una deficiencia de 11- $\beta$ -OHS, que normalmente actúa como una barrera placentaria para proteger al feto de glucocorticoides maternos, incluso sin la activación del eje HHA.

#### **HIPOTESIS DEL “FENOTIPO AHORRADOR”**

Esta representa la segunda parte de la hipótesis de origen fetal (Hales y Barker (1992) y la hipótesis del genotipo ahorrador de Neel (1992,1982). Fue propuesta por Barker y cols, para tener en cuenta las asociaciones observadas entre la restricción fetal o temprana, el crecimiento y desarrollo subsecuente y el desarrollo de las enfermedades crónicas, en particular la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa. De acuerdo con las actualizaciones más recientes,

la teoría postula que los cambios en el crecimiento del feto se desarrollan para ayudar a la sobrevivencia posnatal (“rescate fetal”, según Hoffman y cols 1997) por los cambios selectivos en las tasas de crecimiento de órganos específicos, o más probablemente, por adaptaciones en el metabolismo fetal. Los estudios en ratas, como se discutió anteriormente, muestran que durante los períodos de nutrición inadecuada, el crecimiento del cerebro y los pulmones está protegido, mientras que el de los riñones se reduce. El crecimiento del páncreas se altera en las hembras, no en los hombres. Se imponen cambios más sutiles en la estructura y la función de los órganos durante los períodos de nutrición inadecuada y no se puede evidenciar con el peso de los órganos.

El reestablecer el metabolismo puede involucrar cambios metabólicos sugestivos de convertirse en “ahorrativo” cuando el suministro de nutrientes se reduce (Hales 1997<sup>a</sup>). Estos cambios servirán para adaptar a la descendencia a sobrevivir en el ambiente de pobreza nutricional, experimentado por la madre. Si bien estas adaptaciones pueden ser benéficas en períodos cortos de suministro de nutrientes, se convierten en un pasivo de abundancia nutricional, con el riesgo de obesidad y diabetes tipo 2. Estos procesos de adaptación son todavía poco claros, aunque los datos en animales proporcionan una explicación parcial, las alteraciones endocrinas podrían estar destinados a la supervivencia a través de la reorientación de la oferta limitada de nutrientes para el desarrollo de órganos vitales como el cerebro, a expensas del crecimiento. Aquí es donde la resistencia a la insulina podría ser benéfica, en la obtención de un mayor crecimiento secundario a la estimulación de la hiperinsulinemia a través de la reorientación de la glucosa a distancia desde el músculo esquelético y hacia órganos vitales como el cerebro y la placenta. Hay evidencia de que la resistencia al transporte de la glucosa no es necesariamente a la insulina. Puede haber resistencia selectiva a la insulina, y esto sería coherente con Neel (1962, 1982) y Reaven (1988, 1998) quienes postularon ventajas de sobrevivencia asociada con la resistencia a la

insulina pero también asociada en aumento del riesgo de diabetes. La reducción de la sensibilidad periférica a la insulina, sería estimular las células  $\beta$  para producir grandes cantidades de insulina, para mantener la glucemia normal, contribuyendo al agotamiento del páncreas. Esto es apoyado por estudios en animales, que muestran las concentraciones de proteína y del transportador de glucosa reducida en

el músculo esquelético en los fetos con RCIU pero la concentración es normal en el cerebro (Simmons Flozak y Ogata 1993)

### ALTERACIONES A LARGO PLAZO

Forrester et al., en 1996, midió el colesterol en suero en escolares y encontró que éste es inversamente proporcional a la longitud al nacer. El peso al nacer además, está directamente relacionado con el grosor de los pliegues cutáneos del tríceps.

Cook et al (1999), encontró que el fibrinógeno y factor VII estaban relacionados con la adiposidad en niños británicos en edades comprendidas entre 10 y 11 años, pero no con el crecimiento fetal.

Morley et al (2000) encontró una asociación inversa significativa en el peso al nacer y los triglicéridos en suero, pero no con otros lípidos. El aumento de la apo-lipoproteína B y la proporción elevada de apo-B a A-1, actúan como predictores de la aterogénesis. Sobre la base de las muestras fetales umbilicales del plasma de 18 RCIU y 23 fetos normales Radunovic et al (2000) encontraron niveles significativamente más elevados de Apo-B y una mayor proporción de apo-b y A-1 en el crecimiento de los fetos con RCIU que en aquellos normales. Mientras que los niveles de triglicéridos no fueron diferentes. La muestra fue de una población étnicamente homogénea, para no fumadores. Según los autores, los resultados anteriores habían sido inconsistentes tal vez debido a las variaciones étnicas y de comportamiento. Decsi et al (1999) sin embargo no encontró que el retaso del crecimiento fetal se asociará a un mayor riesgo de trastornos de la homeostasis de los lípidos en un estudio de niños de 10 años de edad que tuvieron el antecedente de bajo peso al nacer.

Como ya ha subrayado Barker (1999c), se requiere una mayor investigación sobre los vínculos entre la circunferencia abdominal al nacimiento, el desarrollo del hígado fetal y el perfil de lípidos en sangre en la edad adulta, así como los mecanismos subyacentes de las alteraciones en la homeostasis de los lípidos que pueden tener su origen in útero.

Un estudio comparó los migrantes de la región de Punjab, que vivían en Londres, con sus hermanos que se quedaron en la India. Los hombres y las mujeres migrantes tuvieron mayor colesterol y glucosa sérica, y concentraciones más bajas de lipoproteínas (HDL). La concentraciones séricas de la Lp(a), las cuales se cree son genéticamente determinadas, fueron similares en ambos grupos (Bhatnager et al, 1995). La posibles explicaciones (Fall y Barker 1997) las

cuales no son mutuamente excluyentes entre sí, sugieren que refleja una relación entre el mayor riesgo de enfermedades crónicas y la menor talla al nacer de acuerdo con la hipótesis de “origen temprano” o que la predisposición genética a las enfermedades cardíacas son expresadas cuando hay una exposición a los estilos de vida sedentarios, la obesidad y otros aspectos de la occidentalización, de acuerdo con las hipótesis de Neel del “Gen Ahorrador” (1962, 1982) Por lo tanto el menor tamaño al nacer se ha encontrado que se asocia con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria en diferentes contextos, aunque su relación con el perfil lipídico en sangre parece inconsistente.

### CONCLUSIONES

La literatura acerca de la programación metabólica fetal se perfila como una herramienta que requiere la continua exploración para explicar nuevas teorías, acerca de si el exceso de la nutrición en el útero modula la programación metabólica fetal de la misma manera que la de una madre con un entorno de la desnutrición. De ser así, entonces los mecanismos de estos desequilibrios nutricionales fetales son diferentes. Por otra parte las funciones moleculares descritas, sugieren que la programación metabólica fetal se asocia con cambios en una compleja red de transcriptomas del hígado que puede afectar permanentemente de una manera temprana el equilibrio de la nutrición, asociándose a una respuesta adaptativa de las neuronas centrales del hipotálamo, región que modula la ingesta de alimentos y el gasto de energía con cambios en la actividad hormonal. Los nuevos conocimientos estarían enfocados a factores relacionados con la epigenética, los cuales tienen un campo enorme de exploración, como modificaciones de histonas y la regulación de la transcripción de genes, así como de miRNAs. Se requieren de investigaciones biomédicas que puedan ofrecer oportunidades para explicar lo complejo de esta entidad.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Gutierrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernandez S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martinez M, Hernandez-Avila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, Mexico: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
2. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetología* 1992;35:595-601

3. Antonucci R, Atzori L, Barberini L, Fanos V. Metabolomics: The “new clinical chemistry” for personalized neonatal medicine. *Minerva Pediatr* 2010;61:145-148.
4. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-4.
5. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: Bock Gr, Whelan J, eds. *The childhood environment and adult disease*. Chichester, United Kingdom: John Wiley and Sons, 1991:38-55.
6. Barker DJP. *Mothers, babies and health in later life*. Edinburgh: Harcourt Brace and Co Ltd, 1998.
7. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci*. 1994;86:217-22.
8. Desai M, Crowther N, Ozanne SE, Luas A, Hales CN. Adult glucose and lipid metabolism may be programmed during fetal life. *Biochem Soc Trans*.
9. Widdowson EM, McCance RA. A review: new thought on growth. *Pediatr Res* 1975;9:154-6.
10. Phillips DIW. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996;39:1119-22.
11. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-739.
12. Dullo AG. Thrifty energy metabolism in catch up growth trajectories to insulin and leptin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:1155-171.
13. Ounsted M, Sleight G. The infants self-regulation of food intake and weight gain. *Lancet* 1975;1:1393-1397.
14. Guilloteau P, Zabielski R, Hammon HM, Metzger CC. Adverse Effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. *J Physiol Pharmacol* 2009;60, Suppl 3, 17-35.
15. Horvath-Marques A., O'Connor TG, Roth C, Susser E and Björke-Monsen AL. The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders. *Front Neurosci*. 2013 published online 2013 July 31.
16. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 2005;135:1382-6.
17. Armitage JA, Poston L & Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome the role of maternal obesity *frontiers. Hormone Research* 2008;36:73-84.
18. Shankar K, Harrell A, Lui X, Gilchrist JM, Ronins MJ & Badger TM. Maternal Obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2008;294;R528-R538.
19. Stefan N, Weyer C, Levy-Marchal C. Endogenous glucose production, insulin sensitivity and insulin secretion in normal glucose-tolerance. Pima Indians with low birth weight. *Metab Clin Exp*. 2004;53:904-11.
20. Phillips DI, Hirst S, Clark PM. Fetal growth and insulin secretion in adult life. *Diabetologia*. 1994;37:592-6.
21. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: Effects of leptin on pancreatic beta cells *AM J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;2278:EI-14.
22. Dabelea D & Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:1085-1081.
23. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum, Rao S, Fisher DJ, Bhat DS, Naik SS, Coyaji K, Jogkar GV, et al. Vitamin B12 and folate concentration during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the pune maternal nutrition study. *Diabetologia* 2008;58:29-38.
24. Pedersen J, Osler M. Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the foetus and newborn of diabetic mother. *Dan Med Bull* 1961;:78-83.
25. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mother, relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1996;18:611-617.
26. Simeoni U & Barker, D.J. Offspring of diabetic pregnancy long term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009;14:119-124.
27. Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics*, 2008;121:570-574.
28. Torres-Farían C, Richer HG, German AM, Valenzuela GJ, Campiro C. et al. Maternal melatonin selectively inhibits cortisol production in the primate fetal adrenal gland. *J Physiol* 2004;554:841-856.
29. Talbert D, Sebire NJ. The Dynamic placenta I. Hypothetical model of a placental mechanism matching local fetal blood flow to local intravascular oxygen delivery. *Med Hypotheses* 2004;62:511-519.
30. Ettlai C, Su S, Li C, Collier ME. Tissue factor-

---

containing microparticles released from mesangial cells in response to high glucose and AGE induce tube formation in microvascular cells. *Microvasc Res.* 2008;76:152-160.

31. Pietro L, Daher S, Rudge MV, Calderon IM, Damasceno DC et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-receptor expression in placenta of hyperglycemic pregnant women. *Placenta* 2010;31:770-780.

32. Westermeier F, Salomon C, Gonzalez M, Puebla C, Guzman-Gutierrez E, et al. Insulin restores gestational diabetes mellitus-reduced adenosine transport involving differential expression of insulin receptor isoforms in human umbilical vein endothelium. *Diabetes.*

33. Loss RJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R, Birth weight and body composition in young adult men a prospective twin study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1537-45.

34. Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass A link between birth

weight, obesity and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:726-30.

35. Levy-Marchal C, Jaquet D, Czermichow P. Long term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Semin Neonatol.* 2004;9:67-74

36. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA, Impaired glucose tolerance in adolescents offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 1995;18:611-7

37. Friedman JM, Halass JL Leptin and the regulation of body weight in mammals *Nature.* 1998;395; 763-70.

38. Lissner L, Karisson C, Lindroos Ak, Sjostrom L, Carlsson B. Birth weight, adulthood BMI and subsequent weight gain in relation to leptin levels in Sweden women. *Obes Rev.* 1999;7:150-4.

**Dirección del Autor**

**Dr. Arturo Cardona Perez**

**email: [neonateac@hotmail.com](mailto:neonateac@hotmail.com)**

**Ciudad de México. México**

## Revisión

# Crecimiento fetal, nutrición de la embarazada y teoría del *programming* fetal

C.G. REDONDO FIGUERO<sup>1</sup>, A. SANTAMARÍA PABLOS<sup>2</sup>, J. MAZAIRA SALCEDO<sup>3</sup>, M.R. ORTIZ OTERO<sup>4</sup>,  
P.M. DE RUFINO RIVAS<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Profesor Asociado de Pediatría. Universidad de Cantabria. Red SAMID. IFIMAV. Centro de Atención Primaria «Vargas». Santander.

<sup>2</sup>Farmacéutica. Oficina de Farmacia Comunitaria en Santander. <sup>3</sup>Ginecólogo. Hospital Comarcal Sierrallana de Torrelavega (Cantabria).

<sup>4</sup>Enfermera de Neonatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. <sup>5</sup>Profesor Asociado de Pediatría. Universidad de Cantabria.

### RESUMEN

Se trata de una breve presentación de los principales aspectos que deben ser tenidos en cuenta al analizar la alimentación de la embarazada para conseguir un excelente aporte nutricional y favorecer una programación (*programming*) metabólica correcta.

En primer lugar se presentan las características del crecimiento normal. En segundo lugar, se abordan los cambios que suceden en la gestante en el transcurso del embarazo normal. En tercer lugar, se presenta una actualización de las necesidades nutricionales de la madre. A continuación, se refieren, brevemente, las consecuencias de una nutrición deficiente. Posteriormente, se revisa la teoría del *programming*. Finalmente, se analiza el papel del profesional sanitario para conseguir un adecuado crecimiento.

**Palabras clave:** Crecimiento; Embarazo; Nutrición de la embarazada; Programación fetal.

### ABSTRACT

This brief article show the main aspects that must be considered when analyzing the diet of the pregnant woman in order to secure an optimum nutritional contribution and to favor an appropriate fetal programming.

Firstly, the characteristics of normal growth appear. Secondly, the changes that happen during the course of the nor-

mal pregnancy. Thirdly, we see an update of the nutritional needs of the mother. Next, the consequences of a deficient nutrition become apparent. Later, the theory of "programming" is reviewed. And finally, the role of the health professional is analysed to secure suitable growth.

**Key words:** Growth. Pregnancy. Nutrition of pregnant woman. Fetal programming.

### INTRODUCCIÓN

El crecimiento durante la época fetal y primeros meses de vida extrauterina determinará el estado de salud a lo largo de toda la vida del individuo. Ya hace casi un siglo que Stockard demostró que alterando las condiciones del entorno fetal se podía influir en el crecimiento del feto, en especial cuando se alteraban las condiciones en determinados periodos críticos<sup>(1)</sup>.

### CRECIMIENTO FETAL Y POSTNATAL

En la segunda mitad del siglo XX se realizaron diversos estudios que ahondaron y perfeccionaron el conocimiento que se tenía sobre el crecimiento del ser humano. Se demostró que el crecimiento es variable y que existen una serie de periodos en los que dicha variabilidad es mayor, debido a diferencias en el comportamiento de los distintos tejidos y

Correspondencia: Carlos G. Redondo Figuero. C/ Vargas, 57-D, 1º B. 39010 Santander

Correo electrónico: carlos.redondo@unican.es

© 2013 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

sistemas; por ejemplo en la pubertad, en la que también hay diferencias entre sexos.

Las características fundamentales del crecimiento son<sup>(2)</sup>:

- El crecimiento es discontinuo, no lineal<sup>(3)</sup> y está temporalmente relacionado con periodos de sueño prolongado y siestas<sup>(4)</sup>. El modelo de crecimiento depende en gran medida de la frecuencia de las mediciones.
- El crecimiento se realiza a diferentes velocidades en los distintos tejidos. Así, la cabeza y el cerebro crecen muy rápidamente y a los 6-7 años de edad se llega al 95% del tamaño adulto. Por el contrario, el tejido genital y las mamas (en las mujeres) tienen un crecimiento lento en la infancia, con un desarrollo importante en la pubertad. El tejido adiposo crece mucho hasta los 1-2 años, después disminuye hasta los 5-7 años, en que de nuevo vuelve a aumentar hasta la pubertad, cuando se establecen diferencias en su distribución dependiendo del sexo. Ese cambio de tendencia hacia los 6 años se llama *rebote adiposo* y su adelanto es un predictor de obesidad futura<sup>(5-7)</sup>.
- Las proporciones corporales cambian con el tiempo, debido a las distintas velocidades de crecimiento de los tejidos y sistemas. Esto es más llamativo en la época fetal, pero persisten en la vida postnatal, de forma que, por ejemplo, el centro de gravedad del cuerpo se va desplazando desde el cuello en el feto de 8 semanas, hasta la sínfisis púbica a los 18 años; o el aumento de la longitud de las extremidades en relación al tronco al comienzo del estirón puberal.
- Los tejidos que crecen a mayor velocidad son más sensibles a los insultos.
- El crecimiento y maduración tienen su *tempo* particular en los dos sexos (de todos conocido el adelanto puberal en las chicas y su menor talla final)<sup>(8)</sup>.
- En ausencia de insultos el organismo crece según su potencial genético; dicho crecimiento suele ser más o menos paralelo a un percentil (canal o *carril percentilar*<sup>(9-11)</sup>), debido a la robustez que proporcionan los genes<sup>(12)</sup>.
- Un determinado insulto desvía al organismo de su carril de crecimiento, tanto más cuanto más importante sea el insulto<sup>(13)</sup>.
- Cuando el estímulo agresor desaparece el organismo vuelve a su carril aumentando la velocidad decrecimiento<sup>(14)</sup>. Este *catch-up* no siempre es completo, depende de la duración y severidad del insulto, ya que intervienen muchos factores<sup>(15-17)</sup>.
- El crecimiento se caracteriza por *periodos críticos* de sensibilidad con secuelas a largo plazo.

Para evaluar el crecimiento de un determinado niño se deberán registrar sus parámetros auxológicos<sup>(18)</sup> y com-

pararlos con el crecimiento de personas que han desarrollado todo su potencial genético (de ahí la importancia de utilizar las tablas de la OMS)<sup>(19)</sup>, aunque persisten dudas sobre qué gráficas de crecimiento deben utilizarse<sup>(20-23)</sup>.

Pero no solo es importante tener en consideración qué pasa con el niño una vez que nace, también hay que evaluar nutricionalmente qué ocurrió antes de nacer. Durante el embarazo se produce un aumento de la actividad anabólica en relación con la época preconcepcional; esto determina un aumento de las necesidades y por tanto una mayor vulnerabilidad nutricional para la madre y también para el hijo.

## EMBARAZO NORMAL

Antes de quedar embarazada, la futura madre debe comenzar a prepararse para cuando lo esté, pues cuando el óvulo fecundado se implante en el útero, comenzarán una serie de cambios en su organismo, encaminados a favorecer el adecuado desarrollo armónico del feto y a aportar todas las necesidades de la madre y de las adaptaciones que se producirán en su organismo.

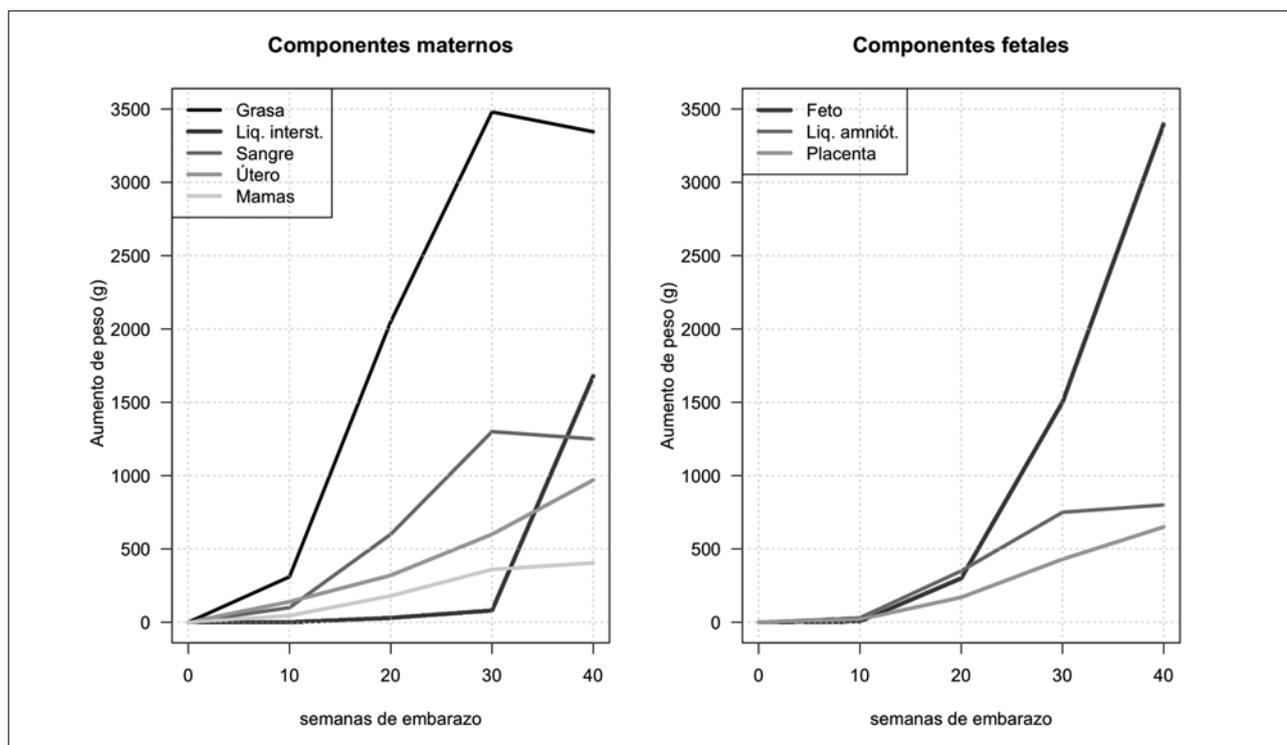
### Aumento de peso

El aumento de peso óptimo es aquel que se asocia con un menor número de eventos negativos para la madre y para el hijo, tanto durante el embarazo y en el parto, como en fases posteriores. El rango normal de aumento de peso depende del estado nutricional de la embarazada; el Instituto de Medicina<sup>(24)</sup> recomienda que las mujeres con IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup> ganen entre 12,5 y 18 kg, las que tienen un IMC normal entre 11,5 y 16 kg, las que tienen sobrepeso entre 7 y 11,5 kg y las mujeres con obesidad entre 5 y 9 kg.

El aumento de peso observado en el embarazo tiene dos componentes: a) *maternos*, puesto que durante el embarazo se produce un acúmulo de energía que origina un aumento del tejido graso. También aumenta el contenido de líquido intersticial y de sangre<sup>(25)</sup>. Se incrementa el tamaño del útero y de las glándulas mamarias. b) También se producen cambios en los componentes *fetales*, va creciendo el feto en longitud y peso. Asimismo aumenta el líquido amniótico y el peso de la placenta. En total, la embarazada aumenta unos 12,5 kg que corresponden, aproximadamente, un 60% a los componentes maternos y un 40% a los componentes fetales (Fig. 1).

### Otros cambios

En el embarazo hay un aumento del gasto cardiaco y del volumen sanguíneo junto con una disminución de las



**Figura 1.** Aumento de peso (g) durante el embarazo. A la izquierda por componentes maternos y a la derecha por componentes fetales. (Gráfico generado con datos extraídos de<sup>(26)</sup>).

resistencias periféricas. Debido a la compresión del aparato respiratorio hay una hiperventilación para compensar el aumento de consumo de O<sub>2</sub> y, en parte, también debida a los altos niveles de progesterona.

#### NECESIDADES NUTRICIONALES DE LA GESTANTE

Durante el embarazo existe un incremento de las necesidades de casi todos los nutrientes, en una cantidad que oscila entre un 0% y un 50%.

Estudios recientes en países desarrollados han demostrado una relación positiva entre el estado nutricional pregrávido y la ganancia de peso durante el embarazo con la duración del embarazo y el peso al nacer<sup>(27)</sup>. El mejor ejemplo de esto fue la hambruna en Holanda en la segunda guerra mundial: las mujeres que estaban en su primer trimestre de embarazo tuvieron niños más pequeños y con malformaciones por falta de nutrientes, entre otros los folatos<sup>(28)</sup>. Incluso se observó una relación con los lípidos de sus hijos en la época adulta<sup>(29)</sup>.

La Dosis Diaria Recomendada (DDR) de nutrientes en mujeres gestantes, según el último consenso publicado en

**TABLA I.** NECESIDADES DE LA EMBARAZADA<sup>(30)</sup>.

Nutriente	Unidades	Cantidad
Energía	Kcal	2.150-2.200
Proteínas	g	60
Vitamina A (β-caroteno)	µg	770
Vitamina B1 (tiamina)	mg	1,4
Vitamina B2 (riboflavina)	mg	1,4
Vitamina B3 (niacina)	mg	18
Vitamina B6 (piridoxina)	mg	2
Vitamina B9 (fólico)	µg	400-600
Vitamina B12 (cobalamina)	µg	2,6
Vitamina C (ascórbico)	mg	85
Vitamina D (calciferol)	µg	5
Vitamina E (α-tocoferol)	mg	15
Calcio	mg	1.000
Fósforo	mg	700
Hierro	mg	27
Magnesio	mg	350-360
Selenio	µg	60
Yodo	µg	220-300
Zinc	mg	15

Información Terapéutica del Sistema Nacional de la Salud<sup>(30)</sup>, se recoge en la Tabla I.

TABLA II. GUÍA ALIMENTICIA PARA EMBARAZADAS Y MUJERES QUE LACTAN SEGÚN LA SENC<sup>(31)</sup>.

Grupo de alimentos	Mujer embarazada	Mujer lactante	Alimentos aconsejados	Raciones recomendadas
Farináceos	4-5	4-5	Pan, pasta, arroz, legumbres, cereales integrales, patatas	Pan integral: 60 g Arroz (crudo) o pasta: 60-80 g Patatas: 200 g Legumbre (crudo): 60-80 g
Verduras	2-4	2-4	Variedad	250 g
Fruta	2-3	2-3	Variedad según estaciones	200 g
Lácteos	3-4	4-6	Leche, yogurt, quesos	Leche, yogurt: 200 mL Requesón o queso fresco: 60-100 g Queso semicurado: 30-40 g
Alimentos proteicos	2	2	Carnes, aves, pescados, huevos legumbres y frutos secos	Carnes: 100-125 g Pescados: 150 g Jamón cocido: 80-100 g Huevos: 50-60 g (1 unidad) Pollo: 1/4 pollo
Grasa adicción	3-6	3-6	Preferentemente aceite de oliva o de semillas	Aceite de oliva virgen: 10 mL (una cucharada sopera)
Agua, infusiones y otras	4-8	4-8	Agua de red, mineral, infusiones, y bebidas con poco azúcar y sin alcohol	

La guía alimenticia propuesta por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) para embarazadas y mujeres lactantes<sup>(31)</sup> se recoge en el Tabla II.

### Energía

Durante el embarazo se necesitan unas 80.000 kcal, muchas se acumulan en forma de grasa, como mecanismo de protección ante un posible déficit de energía. Se deberá aumentar la ingesta unas 110 kcal/día en los dos primeros trimestres y unas 150-200 kcal/día en el tercero (si la gestante está delgada deberá aumentar 500 kcal/día).

Estas cantidades deberán ajustarse a la cantidad de ejercicio que la embarazada realice y que siempre es aconsejable.

### Proteínas e hidratos de carbono

Se necesitan aproximadamente unos 10 g/día durante las últimas 28 semanas, que se cubren perfectamente con dos tazas diarias de leche.

Durante el embarazo va disminuyendo la glucemia en ayunas. La restricción energética favorece el aumento de la cetosis, que se ha asociado a daño neurológico en el feto, por lo que es importante controlar los cuerpos cetónicos en orina.

### Grasas

En el primer trimestre se observa un descenso, que se invierte durante la segunda mitad del embarazo, en el que se necesitan lípidos para formar las membranas de las células fetales. Es muy importante el aporte de ácidos grasos poliinsaturados de las familias omega-3 y omega-6<sup>(32-34)</sup>. Por eso es recomendable aconsejar a la embarazada 2-3 raciones de pescado azul a la semana y el consumo de frutos secos.

### Vitaminas y minerales

En la actualidad, únicamente existe consenso sobre el beneficio de preparados con yodo, hierro y ácido fólico antes y durante el embarazo, que deberán ser proporcionados a la mujer por un profesional sanitario, ya que la automedicación con estos preparados puede ocasionar problemas de salud en la embarazada y en el feto<sup>(35-38)</sup>.

La vitamina A se necesita para el desarrollo fetal, para la síntesis de hormonas gestacionales y para formar los depósitos que se precisarán durante la lactancia.

La vitamina D es necesaria para el transporte placentario del calcio, que es extraído de los huesos de la madre para depositarse en los del hijo. Por eso es importante suplementar a la madre durante el embarazo<sup>(39)</sup> y que tome el sol.

La vitamina E, con importantes funciones antioxidativas, es regulada metabólicamente, por lo que no parece importante el aporte exógeno<sup>(40)</sup>. También se ha asociado con disminución del riesgo de niños con bajo peso, ya que aumenta el flujo sanguíneo y aporte de nutrientes al feto<sup>(41)</sup>.

El ácido fólico actúa como coenzima en la síntesis proteica. Su falta se asocia con defectos del tubo neural, elevación de la homocisteína, preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacer<sup>(42-44)</sup>. Se recomienda la administración de 400-800 µg un mes antes del embarazo y durante el primer trimestre de la gestación.

El hierro es necesario para prevenir la anemia materna que se asocia con un aumento del riesgo de consecuencias negativas durante el embarazo: bajo peso y parto prematuro<sup>(45,46)</sup>. También es importante para el desarrollo del feto y de la placenta. Los preparados con hierro deben ser ingeridos en ausencia de alimentos y se mejora su absorción en presencia de vitamina C; únicamente en caso de molestias gastrointestinales se recomienda su administración con los alimentos. En ocasiones es necesario aumentar la ingesta de fibra para regular el tránsito intestinal alterado por el propio embarazo y por la suplementación férrica.

El yodo es fundamental para la síntesis de hormona tiroidea, imprescindible para el desarrollo de todos los órganos, en especial del sistema nervioso central, de manera que una deficiencia de yodo tiene efectos perjudiciales para el feto. Los requerimientos de yodo en la embarazada se duplican. La OMS aconseja una ingesta diaria de 250 µg para las mujeres embarazadas y durante la lactancia. Resulta difícil cubrir estas necesidades con la dieta, por lo que hay que aportarla, además de aconsejar la ingesta de sal yodada.

El uso de micronutrientes en los polivitamínicos, antes y durante el embarazo, ha demostrado que estos se asocian con un incremento del peso al nacer, disminución del riesgo de parto prematuro, de la hipertensión gestacional y preeclampsia e, incluso, mejora del desarrollo mental del hijo<sup>(47)</sup>. El hierro también puede ser afectivo administrado conjuntamente con otros micronutrientes<sup>(48)</sup>.

### Plantas medicinales

Las plantas medicinales no están reguladas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y actualmente, muchas de ellas están comercializadas como suplementos dietéticos. Esto no significa que no estén exentas de riesgo. Estudios recientes han encontrado que un 5-10% de las embarazadas utilizan plantas medicinales (te verde, camomila, efedra, etc.)<sup>(49,50)</sup>. Se han encontrado algunos efectos beneficiosos en su consumo para tratar las náuseas e incluso como inductor del parto<sup>(51)</sup>. Pero actual-

mente no hay acuerdo en su uso y se aconseja no utilizarlas, máxime, cuando se han descritos efectos adversos<sup>(52-54)</sup>.

## CONSECUENCIAS DE UNA NUTRICIÓN DEFICIENTE

La gestación es una de las etapas de mayor vulnerabilidad nutricional y metabólica en la vida de una mujer.

La embarazada debe proporcionar ininterrumpidamente nutrientes al feto para que éste crezca adecuadamente (lo hace con un ritmo exponencial). Hay dos fases metabólicas, *a)* los primeros seis meses, en que el feto crece poco y por tanto la madre conserva gran parte de los nutrientes que ingiere y *b)* los últimos tres meses, en los que hay un crecimiento muy rápido del feto, debido al paso transplacentario que tiene lugar, siendo el tejido adiposo el responsable de la situación catabólica.

Actualmente existe una fuerte evidencia de que el crecimiento, en las primeras épocas de la vida, es un importante factor de riesgo para el desarrollo futuro de un grupo de enfermedades crónicas del tipo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2<sup>(55)</sup>. Es decir, que la nutrición deficiente de la madre se asocia con problemas para el hijo, tanto en épocas tempranas de la vida, como en épocas tardías.

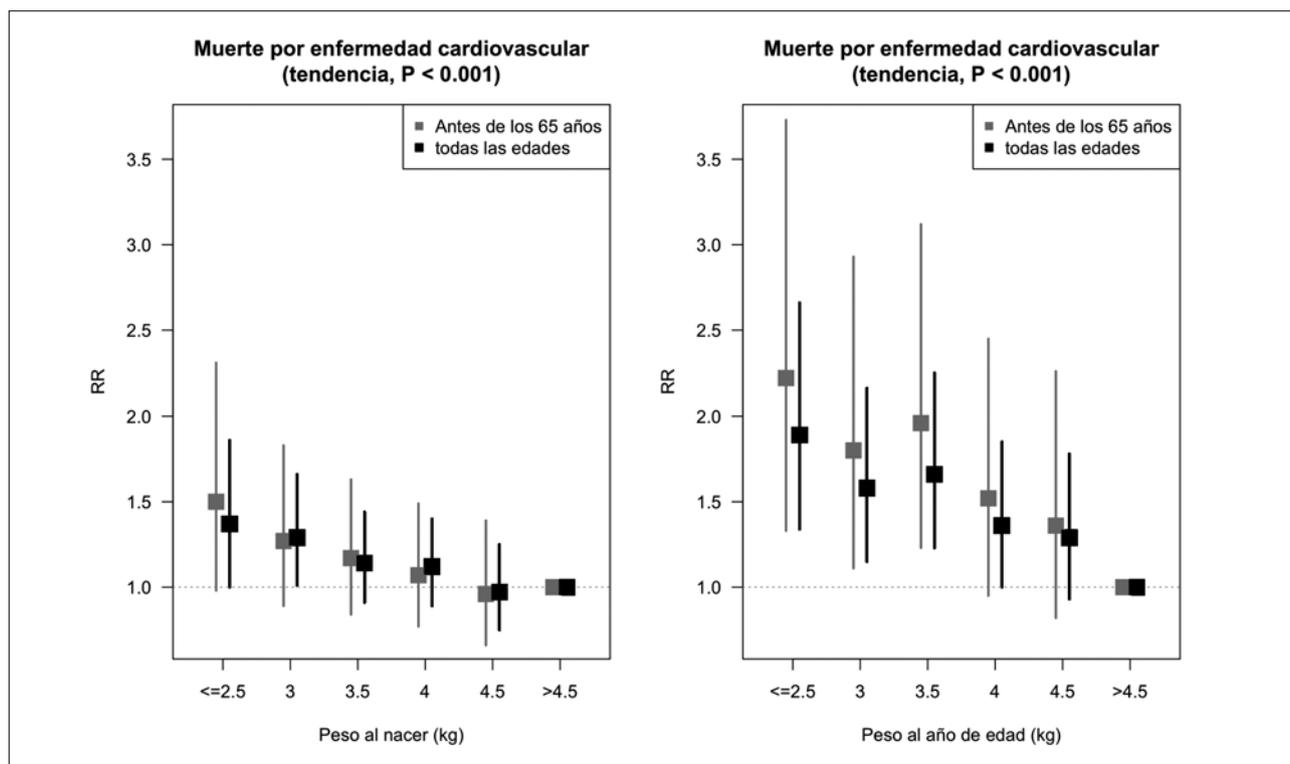
### Crecimiento fetal y enfermedad cardiovascular

Esto ya lo evidenció Barker<sup>(56,57)</sup> quien estudió una cohorte de personas nacidas desde 1911 hasta 1930 en Hertfordshire (Inglaterra) y cuyos pesos y el de sus madres fueron registrados por una comadrona. La presencia de enfermedad cardiovascular se asoció con el peso al nacimiento, lo que permitió reconocer el bajo peso como un factor de riesgo para dicha enfermedad. También el bajo peso al año de edad era un fuerte predictor (Fig. 2). Estos hallazgos han sido replicados por otros autores en diversos países<sup>(58,59)</sup>.

El mecanismo sugerido por el que el bajo aporte de nutrientes y oxígeno programa una disfunción cardíaca y endotelial para la vida futura es mediante el estrés oxidativo que genera la hipoxia. Hay estudios que intentan revertir esta situación utilizando vitamina C en la madre<sup>(60,61)</sup>.

### Crecimiento fetal y enfermedad metabólica e hipertensión

Las personas con un bajo peso al nacer (debido a un retraso del crecimiento intrauterino) biológicamente son diferentes a las que nacen con un peso mayor; estas diferencias incluyen una mayor susceptibilidad al síndrome metabólico<sup>(62-64)</sup>, a la diabetes tipo 2<sup>(65,66)</sup> y a la hipertensión arterial<sup>(67)</sup>, obesidad y enfermedad renal en la época adulta<sup>(55,68,69)</sup>.



**Figura 2.** Riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en relación con el peso al nacimiento (a la izquierda) y al año de vida (a la derecha). (Según datos extraídos de<sup>(55)</sup>).

Muchos estudios han demostrado una asociación entre el bajo peso al nacimiento y la tolerancia alterada a la glucosa en épocas posteriores de la vida<sup>(70-77)</sup> y en los que se ha visto que el sexo también influye<sup>(78-80)</sup>.

El exceso de nutrientes por sobrenutrición materna determina una función placentaria anormal, alteración de la masa y función músculo-esquelética, proliferación del tejido adiposo, daño de las células  $\beta$  del páncreas, hígado graso, hiperfagia, daño de la pared vascular e hipertensión<sup>(81)</sup>.

Cuando hay un pobre crecimiento fetal se reduce el número de glomerulos renales, que se verán so-metidos a una sobrecarga que conducirá a glomeruloesclerosis e hipertensión arterial<sup>(82,83)</sup>; un rápido crecimiento posnatal puede agravar dicha situación<sup>(84,85)</sup>. Esto se ha comprobado en personas muertas en accidentes de tráfico<sup>(86)</sup>.

### Crecimiento fetal y otras patologías

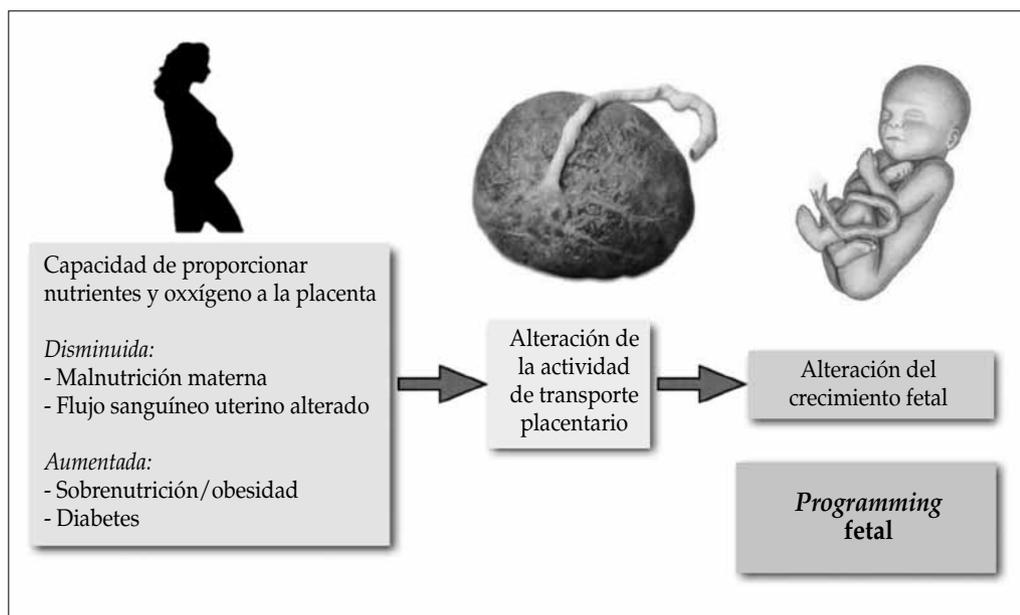
La masa ósea del recién nacido, que depende de factores genéticos, es sensible a factores que actúan en el ambiente intrauterino<sup>(87)</sup>. Si la madre tiene un adecuado estatus de vitamina D, la suplementación no tiene ningún efecto, pero si el estatus es pobre, la suplementación puede mejorar el depósito de calcio en el hueso, el creci-

miento fetal y, probablemente, el crecimiento postnatal<sup>(88)</sup>. Se ha demostrado una correlación elevada entre el peso al nacimiento y el peso al año de edad con la masa ósea existente en la infancia<sup>(89)</sup>, en la adolescencia<sup>(90)</sup>, en la vida adulta<sup>(91)</sup> y a los 60-75 años<sup>(92)</sup>, de forma que el riesgo de fracturas por osteoporosis ya puede ser programado en la vida intrauterina<sup>(93,94)</sup>.

Alteración del crecimiento y funcionamiento cardiaco<sup>(95,96)</sup>. También se han asociado mayor susceptibilidad infecciosa<sup>(97)</sup>, gastroenteritis, enteropatía crónica y alteración de la microbiota<sup>(98,99)</sup>, cáncer de colon<sup>(100)</sup>, mayor prevalencia de asma<sup>(101,102)</sup>, en el que puede jugar un papel importante la alteración de la microbiota intestinal<sup>(103)</sup>.

### TEORÍA DEL PROGRAMMING

Los hallazgos descritos permitieron desarrollar la hipótesis del *programming* que viene a decir que la nutrición durante la época fetal y primeros meses de la vida influye en la expresión de determinados genes que establecen la capacidad funcional, la competencia metabólica y la respuesta a las interacciones con el entorno en el futuro<sup>(104-107)</sup>.



**Figura 3.** Cuando se altera la nutrición de la madre, tanto por defecto como por exceso, se altera la actividad planetaria, que influye en el feto, determinando el *programming*. (Modificado de<sup>(114)</sup>).

Todos los seres vivos durante las fases iniciales de su desarrollo tienen una gran plasticidad y son capaces de adaptarse a las circunstancias variables de su entorno. Un ejemplo muy conocido es el desarrollo de las glándulas sudoríparas: al nacer todos los seres humanos tienen el mismo número de glándulas sudoríparas, aunque no funcionales, pero que adquieren su función (se van programando) en los primeros años de vida, dependiendo de la temperatura ambiental; posteriormente no influyen las condiciones ambientales.

Esto anterior pone de manifiesto la existencia de una serie de *periodos críticos*, en los que distintos sistemas corporales son muy sensibles y respondedores a las circunstancias del entorno; posteriormente hay unos *periodos oscuros*, en los que se pierde plasticidad y se fija la capacidad funcional.

Para la mayoría de los sistemas los periodos críticos ocurren intraútero y en menor número en los primeros años de la vida postnatal, de manera que el crecimiento en este periodo también se correlaciona con lo que sucederá en el futuro<sup>(108-111)</sup>. La plasticidad se podría definir como un fenómeno por el que un determinado genotipo puede ocasionar un rango variable de estados morfológicos y fisiológicos como respuesta a diferentes circunstancias ambientales durante su época de desarrollo<sup>(112)</sup>. Si la madre está malnutrida, las señales que recibe el feto son muy duras y responderá con un cuerpo pequeño y un metabolismo alterado.

Esta información que recibe el feto proviene no solo de las circunstancias actuales del embarazo, sino que también de las que sufrió la madre cuando ella estaba desarrollándose unas décadas antes, es decir que existen efectos intergeneracionales<sup>(113)</sup>.

En síntesis (Fig. 3), la dieta y la nutrición de la embarazada (en la que la placenta juega un papel importante<sup>(114)</sup>) van a modular la expresión genética del hijo<sup>(115-119)</sup>.

#### PAPEL DEL PROFESIONAL SANITARIO

El pediatra muchas veces atiende a niños que son llevados a su consulta por madres que están embarazadas; por tanto, se le presentan excelentes ocasiones de poder contribuir a evitar las consecuencias negativas vistas anteriormente, por lo que deberá aconsejar a la embarazada:

- Evitar el alcohol, tabaco y otras drogas, cafeína, edulcorantes (esto último en las mujeres fenilcetonúricas) y plantas medicinales.
- Evitar el riesgo de infecciones alimenticias, aconsejando no comer carne-pescado-huevos poco cocidos o crudos. Verduras bien lavadas.
- 2 o 3 raciones de pescado azul a la semana (por los  $\omega$ -3) y frutos secos (por los  $\omega$ -6). no olvidar los suplementos de vitaminas y minerales.
- Fomentar el ejercicio físico.
- Pedir consejo nutricional cuando decida embarazarse, a fin de preparar su organismo.

Es importante recordar que las intervenciones sobre la dieta y sobre el estilo de vida de la embarazada pueden lograr efectos beneficiosos, tanto para la madre, como para el hijo. Las intervenciones dietéticas son las que logran mejores resultados<sup>(120)</sup> que cuando se interviene sobre el estilo de vida de la embarazada<sup>(121)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stockard CR. Developmental rate and structural expression: An experimental study of twins, "double monsters" and single deformities, and the interaction among embryonic organs during their origin and development. *Am J Anat.* 1921; 28: 115-275.
2. Cameron N. The biology of Growth. Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2008; 61: 1-19.
3. Lampl M, Veldhuis JD, Johnson ML. Saltation and stasis: a model of human growth. *Science.* 1992; 258: 801-3.
4. Lampl M, Johnson ML. Infant growth in length follows prolonged sleep and increased naps. *Sleep.* 2011; 34: 641-50.
5. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guiloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr.* 1984; 39: 129-35.
6. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes.* 2006; 30: S11-7.
7. Brisbois TD, Farmer AP, McCargar LJ. Early markers of adult obesity: a review. *Obes Rev.* 2012; 13: 347-67.
8. Hermanussen M. Tempo and amplitude in growth. *Georgian Med News.* 2011; 196-197: 83-8.
9. Waddington CH. Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters. *Nature.* 1959; 183: 1654-5.
10. Hermanussen M, Largo RH, Molinari L. Canalisation in human growth: a widely accepted concept reconsidered. *Eur J Pediatr.* 2001; 160: 163-7.
11. Salazar-Ciudad I. On the origins of morphological variation, canalization, robustness, and evolvability. *Integr Comp Biol.* 2007; 47: 390-400.
12. Lehner B. Genes confer similar robustness to environmental, stochastic, and genetic perturbations in yeast. *PLoS One.* 2010; 5: e9035.
13. Lampl M, Gotsch F, Kusanovic JP, Espinoza J, Gonzálves L, Gomez R, et al. Downward percentile crossing as an indicator of an adverse prenatal environment. *Ann Hum Biol.* 2008; 35: 462-74.
14. Prader A, Tanner JM, von Harnack G. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr.* 1963; 62: 646-59.
15. Miller BS, Kroupina MG, Mason P, Iverson SL, Narad C, Himes-JH, et al. Determinants of catch-up growth in international adoptees from eastern europe. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010; 2010: 107252.
16. Zeltser LM. Increased adiposity programmed by catch-up growth: requirement for leptin signals? *Endocrinology* 2011; 152: 476-82.
17. Batista RFL, Silva AAM, Barbieri MA, Simoes VMF, Bettiol H. Factors associated with height catch-up and catch-down growth among schoolchildren. *PLoS One.* 2012; 7: e32903.
18. Hermanussen M. Auxology: an update. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74: 153-64.
19. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera MF, le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Les standards de croissance de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les nourrissons et les jeunes enfants. WHO growth standards for infants and young children. *Arch Pediatr.* 2009; 16: 47-53.
20. Butte NE, Garza C, de Onis M. Evaluation of the feasibility of International growth standards for school-aged children and adolescents. *Food Nutr Bull.* 2006; 27(4 Suppl Growth Standard): S169-S174.
21. Wang Y, Moreno LA, Caballero B, Cole TJ. Limitations of the current world health organization growth references for children and adolescents. *Food Nutr Bull.* 2006; 27(4 Suppl Growth Standard): S175-88.
22. Hermanussen M, Assmann C, Wohling H, Zabransky M. Harmonizing nacional growth referentes for multi-centre surveys, drug monitoring and international postmarketing surveillance. *Acta Paediatr.* 2012; 101: 78-84.
23. Hermanussen M, Staub K, Assmann C, van Buuren S. Dilemmas in choosing and using growth charts. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012; 9: 650-6.
24. Io M. Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines. En: Rasmussen KM, Yaktine AL, editores. Washington (USA): National Academic Press; 2009.
25. Valdés G, Corthorn J. Challenges posed to the maternal circulation by pregnancy. *Integr Blood Press Control.* 2011; 4: 45-53.
26. Fernández Ballart JD. Nutrición durante el embarazo y la lactancia. En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Mataix Verdú J, editores. Nutrición y Salud Pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones. Barcelona: Masson; 1995. p. 175-84.
27. Scholl TO. Maternal nutrition before and during pregnancy. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2008; 61: 79-89.
28. Schulz LC. The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease. *PNAS.* 2010; 107: 16757-8.
29. Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, Romijn JA. Lipid profiles in middle-aged men and women after famine exposure during gestation: the Dutch Hunger Winter Families Study. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89: 1737-43.
30. López Rodríguez MJ, Sánchez Méndez JI, Sánchez Martínez MC, Calderay Domínguez M. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2010; 34: 117-28.
31. Dapcich V, Salvador G, Ribas L, Pérez C, Aranceta J, Serra L. Guía de alimentación saludable. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria; 2004.
32. Redondo-Figuero CG. Consecuencias conductuales, bioquímicas y neuroquímicas de la deficiencia en ácidos grasos poliinsaturados durante el periodo de lactancia en ratas Wistar (Tesis doctoral). Universidad del País Vasco; 2001.
33. García-Calatayud S, Redondo-Figuero C, Martín E, Ruiz JI, García-Fuentes M, Sanjurjo P. Brain docosahexaenoic acid status and learning in young rats submitted to dietary long-chain polyunsaturated fatty acid deficiency and supplementation limited to lactation. *Pediatr Res.* 2005; 57(5 Pt 1): 719-23.

34. Redondo-Figuero C, García-Calatayud S, González-Lamuño D, García-Fuentes M. Ácidos grasos poliinsaturados y desarrollo cerebral. En: Bueno M, Sarría A, Pérez-González JM, editores. *Nutrición en Pediatría*. Madrid: Ergon; 2007. p. 295-303.
35. Checkley W, West KP, Wise RA, Baldwin MR, Wu L, LeClerq SC, et al. Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1784-94.
36. Costello A, Osrin D. Vitamin A supplementation and maternal mortality. *Lancet*. 2010; 375: 1675-7.
37. Kirkwood BR, Hurt L, Amenga-Etego S, Tawiah C, Zandoh C, Danso S, et al. Effect of vitamin A supplementation in women of reproductive age on maternal survival in Ghana (Obaapa-VitA): a cluster-randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 1640-9.
38. Edmond K, Hurt L, Fenty J, Amenga-Etego S, Zandoh C, Hurt C, et al. Effect of vitamin A supplementation in women of reproductive age on cause-specific early and late infant mortality in rural Ghana: ObaapaVitA double-blind, cluster-randomised, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2012; 2: e000658.
39. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD008873.
40. Rumbold A, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; p.CD004069.
41. von Mandach U, Huch R, Huch A. Maternal and cord serum vitamin E levels in normal and abnormal pregnancy. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994; 64: 26-32.
42. Mosley BS, Cleves MA, Siega-Riz AM, Shaw GM, Canfield MA, Waller DK, et al. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am J Epidemiol*. 2009; 169: 9-17.
43. Hursthouse NA, Gray AR, Miller JC, Rose MC, Houghton LA. Folate status of reproductive age women and neural tube defect risk: the effect of long-term folic acid supplementation at doses of 140 micro-g and 400 micro-g per day. *Nutrients*. 2011; 3: 49-62.
44. Czeizel AE, Dudás I, Paput L, Bánhidy F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann Nutr Metab*. 2011; 58: 263-71.
45. Yekta Z, Pourali R, Mladkova N, Ghasemi-Rad M, Boromand F, Tappeh KH. Role of iron supplementation in promoting maternal and fetal outcome. *Ther Clin Risk Manag*. 2011; 7: 421-8.
46. Passerini L, Casey GJ, Biggs BA, Cong DT, Phu LB, Phuc TQ, et al. Increased birth weight associated with regular pre-pregnancy deworming and weekly iron-folic Acid supplementation for vietnamese women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6: e1608.
47. Leung BMY, Wiens KP, Kaplan BJ. Does prenatal micronutrient supplementation improve children's mental development? A systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2011; 11: 12.
48. Kawai K, Spiegelman D, Shankar AH, Fawzi WW. Maternal multiple micronutrient supplementation and pregnancy outcomes in developing countries: meta-analysis and meta-regression. *Bull World Health Organ*. 2011; 89: 402-411.
49. Moussally K, Oraichi D, Bérard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18: 454-461.
50. Broussard CS, Louik C, Honein MA, Mitchell AA, National Birth Defects Prevention Study. Herbal use before and during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202: 443.
51. Dugoua JJ, Perri D, Seely D, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of blue cohosh (*Caulophyllum thalictroides*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*. 2008; 15: e66-73.
52. Jones TK, Lawson BM. Profound neonatal congestive heart failure caused by maternal consumption of blue cohosh herbal medication. *J Pediatr*. 1998; 132(3 Pt 1): 550-2.
53. Buehler BA. Interactions of herbal products with conventional medicines and potential impact on pregnancy. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003; 68: 494-5.
54. Conover E, Buehler BA. Use of herbal agents by breastfeeding women may affect infants. *Pediatr Ann* 2004; 33: 235-40.
55. Barker DJP. Human Growth and cardiovascular disease. *Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2008; 61: 21-38.
56. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993; 341: 938-41.
57. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ*. 1993; 307: 1019-24.
58. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birth weight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet*. 1996; 348: 1478-80.
59. Leon DA, Lithell HO, V'gero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15.000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ*. 1998; 317: 241-5.
60. Giussani DA, Camm EJ, Niu Y, Richter HG, Blanco CE, Gottschalk R, et al. Developmental Programming of Cardiovascular Dysfunction by Prenatal Hypoxia and Oxidative Stress. *PLoS ONE*. 2012; 7: e31017.
61. Richter HG, Camm EJ, Modi BN, Naeem F, Cross CM, Cindrova-Davies T, et al. Ascorbate prevents placental oxidative stress and enhances birth weight in hypoxic pregnancy in rats. *J Physiol*. 2012; 590(Pt 6): 1377-87.
62. McMillen IC, Robinson JS. Developmental Origins of the Metabolic Syndrome: Prediction, Plasticity, and Programming. *Physiol Rev*. 2005; 85: 571-633.
63. Luo ZC, Xiao L, Nuyt AM. Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. *World J Diabetes*. 2010; 1: 89-98.
64. Vickers MH. Developmental programming of the metabolic syndrome-critical windows for intervention. *World J Diabetes*. 2011; 2: 137-48.
65. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992; 35: 595-601.

66. Lindsay RS, Bennett PH. Type 2 diabetes, the thrifty phenotype an overview. *Br Med Bull.* 2001; 60: 21-32.
67. Jones JE, Jurgens JA, Evans SA, Ennis RC, Villar VAM, Jose PA. Mechanisms of fetal programming in hypertension. *Int J Pediatr.* 2012; 2012: 584831.
68. Barker DJ, Bagby SP. Developmental antecedents of cardiovascular disease: a historical perspective. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2537-44.
69. Bagby SP. Developmental hypertension, nephrogenesis, and mother's milk: programming the neonate. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1626-9.
70. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ.* 1994; 308: 942-5.
71. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ.* 1996; 312: 406-10.
72. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 278-84.
73. Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 176-82.
74. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? - A systematic review. *Diabet Med.* 2003; 20: 339-48.
75. Ismail-Beigi F, Catalano PM, Hanson RW. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291: e439-40.
76. Yessoufou A, Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of "metabolic memory". *Exp Diabetes Res.* 2011; 2011: 218598.
77. Portha B, Chavey A, Movassat J. Early-Life Origins of Type 2 Diabetes: Fetal Programming of the Beta-Cell Mass. *Exp Diabetes Res.* 2011; 2011: 105076.
78. Murphy MJ, Metcalf BS, Voss LD, Jeffery AN, Kirkby J, Mallam KM, et al. Girls at five are intrinsically more insulin resistant than boys: The Programming Hypotheses Revisited-The Early-Bird Study (EarlyBird 6). *Pediatrics.* 2004; 113: 82-6.
79. Wilkin TJ, Murphy MJ. The gender insulin hypothesis: why girls are born lighter than boys, and the implications for insulin resistance. *Int J Obes.* 2006; 30: 1056-61.
80. Yajnik CS, Godbole K, Otiv SR, Lubree HG. Fetal programming of type 2 diabetes. *Diab Care.* 2007; 30: 2754-5.
81. Alfaradhi MZ, Ozanne SE. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet.* 2011; 2: 27.
82. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993; 2: 691-5.
83. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23: 171-5.
84. Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2: 700-7.
85. Bagby SP. Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming. *J Nutr.* 2007; 137: 1066-72.
86. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.* 2003; 348: 101-8.
87. Fewtrell MS. Osteoporosis: is primary prevention possible? *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program.* 2006; 57: 135-51.
88. Pawley N, Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(6 Suppl): 1748S-51S.
89. Jones G, Dwyer T. Birth weight, birth length, and bone density in prepubertal children: evidence for an association that may be mediated by genetic factors. *Calcif Tissue Int.* 2000; 67: 304-8.
90. Yin J, Dwyer T, Riley M, Cochrane J, Jones G. The association between maternal diet during pregnancy and bone mass of the children at age 16. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64: 131-7.
91. Cooper C, Cawley M, Bhalla A, Egger P, Ring F, Morton L, et al. Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 940-7.
92. Cooper C, Fall C, Egger P, Hobbs R, Eastell R, Barker D. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56: 17-21.
93. Cooper C, Harvey N, Javaid K, Hanson M, Dennison E. Growth and bone development. *Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2008; 61: 53-68.
94. Lanham SA, Bertram C, Cooper C, Oreffo ROC. Animal models of maternal nutrition and altered offspring bone structure -Bone development across the lifecourse. *Eur Cell Mater.* 2011; 22: 321-32.
95. Corstius HB, Zimanyi MA, Maka N, Herath T, Thomas W, van der Laarse A, et al. Effect of intrauterine growth restriction on the number of cardiomyocytes in rat hearts. *Pediatr Res.* 2005; 57: 796-800.
96. Xu Y, Williams SJ, O'Brien D, Davidge ST. Hypoxia or nutrient restriction during pregnancy in rats leads to progressive cardiac remodeling and impairs postischemic recovery in adult male offspring. *FASEB J.* 2006; 20: 1251-3.
97. Bilbo SD, Schwarz JM. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immunesystem. *Front Behav Neurosci.* 2009; 3: 14.
98. Marques TM, Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Ryan CA, Stanton C. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Curr Opin Biotechnol.* 2010; 21: 149-56.
99. Kaplan JL, Shi HN, Walker WA. The role of microbes in developmental immunologic programming. *Pediatr Res.* 2011; 69: 465-72.

100. Xiao R, Hennings LJ, Badger TM, Simmen FA. Fetal programming of colon cancer in adult rats: correlations with altered neonatal growth trajectory, circulating IGF-I and IGF binding proteins, and testosterone. *J Endocrinol.* 2007; 195: 79-87.
101. Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic air ways disease. *Chest.* 2011; 139: 640-7.
102. Turner S. Perinatal Programming of Childhood Asthma: Early Fetal Size, Growth Trajectory during Infancy, and Childhood Asthma Outcomes. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 962923.
103. Azad MB, Kozyrskyj AL. Perinatal Programming of Asthma: The Role of Gut Microbiota. *Clinical and Developmental Immunology.* 2012; 2012: 932072.
104. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp.* 1991; 156: 38-50.
105. Godfrey KM, Barker DJP. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* 2001; 4: 611-24.
106. Jones JH. Fetal Programming: Adaptive Life-History Tactics or Making the Best of a Bad Start? *Am J Hum Biol.* 2005; 17: 22-33.
107. Gabory A, Attig L, Junien C. Epigenetic mechanisms involved in developmental nutritional programming. *World J Diabetes.* 2011; 2: 64-75.
108. Gillman MW. The first months of life: a critical period for development of obesity. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1587-9.
109. Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetiere P, Charles MA, Group FS. Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1760-8.
110. Larnkjaer A, Schack-Nielsen L, Molgaard C, Ingstrup HK, Holst JJ, Michaelsen KF. Effect of growth in infancy on body composition, insulin resistance, and concentration of appetite hormones in adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 1675-83.
111. Tzoulaki I, Sovio U, Pillas D, Hartikainen AL, Pouta A, Laitinen J, et al. Relation of immediate postnatal growth with obesity and related metabolic risk factors in adulthood: the northern Finland birth cohort 1966 study. *Am J Epidemiol.* 2010; 171: 989-98.
112. West-Eberhard MJ. Developmental plasticity and the origin of species differences. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(suppl 1): 6543-9.
113. Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol.* 2004; 180: 1-16.
114. Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci.* 2007; 113: 1-13.
115. Godfrey K, Robinson S. Maternal nutrition, placental growth and fetal programming. *Proc Nutr Soc.* 1998; 57: 105-111.
116. Hoher B, Slowinski T, Bauer C, Halle H. The avanced fetal programming hypothesis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1298-305.
117. Gicquel C, El-Osta A, Le-Bouc Y. Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22: 1-16.
118. Coe CL, Lubach GR. Fetal Programming. *Prenatal Origins of Health and Illness. Curr Direct Psychol Science.* 2008; 17: 36-41.
119. Jackson AA, Burdge GC, Lillycrop KA. Diet, Nutrition and Modulation of Genomic Expression in Fetal Origins of Adult Disease. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2010; 3: 192-208.
120. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ.* 2012; 344: e2088.
121. Oteng-Ntim E, Varma R, Croker H, Poston L, Doyle P. Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2012; 10: 147.

## ¿Influye la dieta DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) baja en sodio en el desarrollo de la enfermedad renal crónica entre pacientes con alto riesgo vascular?

Yuzbashian E, Asghari G, Mirmiran P, Amouzegar-Bahambari P, Azizi F. Adherence to low-sodium Dietary Approaches to Stop Hypertension-style diet may decrease the risk of incident chronic kidney disease among high-risk patients: a secondary prevention in prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1159-68.

Análisis crítico: **Javier Nieto**

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

NefroPlus 2019;11(1):27-30

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio de cohortes prospectivo, anidado en una cohorte global de base poblacional y muestreo aleatorio por conglomerados. Se inició en 1999 y se dirigió a desarrollar programas de intervención para promover estilos de vida saludable y reducir los factores de riesgo. La mediana de seguimiento fue de 3,1 años (2,85-3,57) entre 2012 y 2015, hasta el final del estudio.

### ■ Ámbito



Tres centros de salud adscritos al distrito 13 de la ciudad de Teherán, representativos de la población urbana de la capital de Irán.

### ■ Pacientes



Se seleccionaron mujeres y varones mayores de 30 años procedentes de la cohorte global, con historial médico completo y evaluación dietética. Se excluyeron mujeres embarazadas y lactantes, aquellos con infarto de miocardio, ictus o cáncer y los que reportaron ingresos energéticos diarios fuera de rango (800-4.200 kcal/día). Además, para evaluar la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) no se incluyeron los sujetos con filtrado glomerular (FG) basal estimado por la fórmula MDRD  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Para el análisis de los subgrupos de riesgo se seleccionaron sujetos con disglucemia (1.100), dislipidemia (2.715) y con presión arterial (PA) elevada (2.089), que son los que completaron el período de seguimiento. La tasa de respuesta fue del 79%, por lo que la población finalmente estudiada fue de 3.472 participantes.

### ■ Enmascaramiento



Ninguno.

### ■ Evaluaciones

#### ■ Mediciones dietéticas

Se utilizó un cuestionario de frecuencia alimentaria que contenía 168 ítems previamente validado, se estableció mediante entrevista personal el consumo de cada alimento durante uno de los 3 años previos (2009-2011) a la inclusión de los participantes, sobre la base de frecuencias de consumo diario, semanal o mensual, pasando a gramos las porciones de alimentos domésticas. Para esto se utilizó la tabla de composición alimentaria del United States Department of Agriculture. Se estableció que la dieta era tipo DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), y se añadió la reducción de ingesta de sodio y se adjudicó una puntuación con rangos de entre 8 (menos saludable) y 40 (más saludable) según el consumo de frutas, verduras, granos integrales, nueces, legumbres, lácteos desnatados, carnes rojas y procesadas, bebidas edulcoradas y sodio, calculados por 1.000 kcal de aporte de energía.

#### ■ Mediciones de otras variables

Al inicio del período de seguimiento se determinaron: actividad física (cuestionario de actividad modificable); edad; sexo; talla; ingesta calórica total; sobrecarga oral de glucosa (SOG), solo en individuos no diabéticos con glucosa plasmática en ayunas (GPA)  $< 126$  mg/dl; consumo de tabaco, y tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Al inicio y al final: peso; índice de masa corporal; PA; GPA; colesterol total (CT); colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL); triglicéridos (TG); creatinina sérica (Cr), y FG estimado por la fórmula MDRD abreviada. Todas las determinaciones se hicieron en el mismo laboratorio.

**Definición de pacientes con riesgo vascular**

- Dislipidemia: CT > 200 mg/dl o TG > 150 mg/dl o cHDL < 40 mg/dl o tratamiento hipolipemiente.
- PA elevada: PA sistólica (PAS) > 120 mmHg o PA diastólica (PAD) > 80 mmHg o tratamiento antihipertensivo.
- Disglucemia: diabetes (GPA > 126 mg/dl o SOG > 200 mg/dl o tratamiento antidiabético); glucosa alterada en ayunas (GPA > 100 y < 126 mg/dl); intolerancia a la glucosa (SOG > 140 y < 200 mg/dl).

**Variable de resultado**

La variable de resultado fue la incidencia de ERC mediante la fórmula MDRD abreviada en una sola determinación, a partir de la creatinina sérica medida por el método estándar colorimétrico cinético de Jaffe.

**Estadística**

Como variable predictora, la puntuación de la dieta tipo DASH baja en sodio se categorizó en cuartiles como puntos de corte. Las variables continuas se reportaron como medias ajustadas para la edad y las variables categóricas, como porcentajes. Para las características de los participantes se calcularon valores medios ajustados a la edad mediante el análisis de la co-

varianza. La regresión lineal y el test de chi cuadrado se utilizaron con variables continuas y categóricas, respectivamente, en los valores de tendencia a través de los cuartiles de la puntuación de la dieta tipo DASH baja en sodio.

Para evaluar la asociación de la incidencia de ERC en cada cuartil de dieta tipo DASH baja en sodio se utilizaron 3 modelos de regresión logística multivariante, y el cuartil de puntuación más baja (la de menor adherencia a la dieta DASH) fue el que sirvió de referencia. En el modelo 1 se usaron los datos crudos. El modelo 2 se ajustó por edad, sexo, IMC (índice de masa corporal), tabaquismo, ingesta total de energía, IECA y actividad física para todos los subgrupos. En el modelo 3, cada subgrupo (disglucemia, dislipidemia o PA elevada) se ajustó mutuamente por los otros 2.

**Promoción y conflicto de intereses**

Este trabajo fue financiado por una beca de investigación del Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Teherán, Irán. Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

**RESULTADOS PRINCIPALES**

En sujetos con disglucemia, dislipidemia y PA elevada se produce una incidencia de ERC del 16,3, el 15,1 y el 15,7%, respectivamente. Los participantes en el cuartil inferior de la puntuación de la dieta tipo DASH son en su mayoría varones, tienen menos actividad física, son más fumadores, tienen una Cr más elevada y aportan más porcentaje de energía proveniente de proteínas y carbohidratos que los del cuartil superior. Además, por la mayor adherencia a la dieta tipo DASH baja en sodio, se incrementa la ingesta de proteínas vegetales, fibra, potasio, calcio y magnesio, y disminuye la de proteínas animales y sodio.

En este estudio longitudinal se encontró una reducción aproximada del 40% en la incidencia de ERC a los 3 años en sujetos con alta adherencia a una dieta tipo DASH baja en sodio y con riesgo vascular aumentado, que mantiene una asociación favorable y persistente, a pesar del ajuste por posibles variables confusoras y tras un ajuste mutuo entre disglucemia, dislipidemia y PA elevada (tabla 1).

**CONCLUSIONES DE LOS AUTORES**

Los autores concluyen que una mayor adherencia a una dieta tipo DASH baja en sodio puede reducir el riesgo de la incidencia de ERC en pacientes con disglucemia, dislipidemia o cifras elevadas de PA. Por lo tanto, la dieta tipo DASH baja en sodio se podría recomendar como parte de la terapia preventiva para reducir la carga futura de estas enfermedades.

**COMENTARIOS DEL REVISOR**

Los estudios de cohortes en los que la variable predictora tiene componentes subjetivos pueden condicionar su inferencia. Sin embargo, y aunque la fuerza de la asociación sea menor que en un ensayo aleatorizado, su aplicación a la práctica clínica habitual puede resultar menos costosa y los beneficios obtenidos, relevantes. En este caso conviene valorar algunos sesgos, comenzando por la variable principal. La ERC < 60 ml/min no puede denominarse así sin otra determinación a los 3 meses de la anterior en ausencia de otras alteraciones; desconocemos si con una segunda muestra se obtendrían los mismos resultados. La ausencia de documentación de albuminuria también condiciona el diagnóstico de ERC, además del buen efecto de la dieta DASH descrito en pacientes

**Tabla 1. Incidencia de enfermedad renal crónica a los 3 años según la adherencia a la dieta tipo DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) baja en sodio**

	Cuartiles de puntuación para la dieta DASH				p para la tendencia <sup>a</sup>
	Q1	Q2	Q3	Q4	
Disglucemia (casos/total)	62/299	44/270	39/253	34/244	
Modelo 1	Ref.	0,74 (0,45-1,14)	0,70 (0,45-1,08)	0,53 (0,34-0,85)	0,007
Modelo 2 <sup>b</sup>	Ref.	0,79 (0,51-1,21)	0,72 (0,46-1,12)	0,58 (0,36-0,92)	0,019
Modelo 3 <sup>c</sup>	Ref.	0,74 (0,51-1,22)	0,72 (0,46-1,33)	0,59 (0,37-0,95)	0,025
Dislipidemia (casos/total)	126/655	110/661	86/643	88/748	
Modelo 1	Ref.	0,86 (0,65-1,15)	0,66 (0,49-0,90)	0,58 (0,43-0,78)	< 0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	Ref.	0,90 (0,68-1,20)	0,70 (0,52-0,95)	0,64 (0,48-0,87)	0,001
Modelo 3 <sup>c</sup>	Ref.	0,92 (0,69-1,22)	0,71 (0,52-0,96)	0,66 (0,49-0,90)	0,002
Presión arterial elevada (casos/total)	101/507	89/508	71/497	68/577	
Modelo 1	Ref.	0,86 (0,63-1,19)	0,67 (0,48-0,94)	0,54 (0,39-0,76)	< 0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	Ref.	0,90 (0,65-1,24)	0,71 (0,51-0,99)	0,62 (0,44-0,87)	0,002
Modelo 3 <sup>c</sup>	Ref.	0,93 (0,68-1,28)	0,72 (0,51-1,01)	0,64 (0,45-0,90)	0,004

<sup>a</sup> Valor de p entre cuartiles calculado con la puntuación de dieta DASH como variable continua.

<sup>b</sup> Ajustado por edad, sexo, tabaquismo, ingesta energética total, índice de masa corporal, IECA y actividad física.

<sup>c</sup> Ajuste mutuo por disglucemia, dislipidemia y presión arterial elevada.

Ref.: referencia.

diabéticos proteinúricos<sup>1</sup>. Por otro lado, es posible una infraestimación del FG cuando se utilizan métodos no enzimáticos para la determinación de Cr sérica y aún más si la fórmula aplicada es la de MDRD, sobre todo con FG > 60 ml/min. Es posible que un método enzimático con trazabilidad (no descrito por los autores) y la fórmula CKD-EPI (más precisa) redujera significativamente los casos que progresan a ERC<sup>2</sup>.

La definición de pacientes con riesgo vascular aumentado también puede plantear problemas a la hora de inferir los resultados a otras poblaciones. Un sujeto con PAS de 121 mmHg tiene PA elevada según las guías americanas de la ACC/AHA, pero no según las europeas de la ESC/ESH. Quizás sería conveniente utilizar otras escalas de riesgo que clasificaran mejor a los participantes. También habría que valorar la edad de estos, ya que es evidente que se trata de una población "joven" según los datos de la cohorte general de seguimiento<sup>3</sup>. Los sujetos de entre 30 y 70 años suponen en su medio cerca del 40% de la población, con menos del 15% para mayores de 50 años, algo muy diferente a la nuestra, por ejemplo.

Por último y aunque no es descartable la acción de otros confusores no detectados, se echa en falta algún método para actualizar la adherencia a la dieta DASH baja en sodio, o al menos la aplicación del cuestionario dietético dentro del período de seguimiento de la cohorte expuesta, sin dudar de la buena intención de los participantes y su probable alta adherencia a la dieta. Quizás una muestra de orina periódicamente nos daría información, al menos sobre albuminuria y eliminación de sodio, como aproximación al problema.

## CONCLUSIONES DEL REVISOR

Estudio de cohortes prospectivo efectuado en un ámbito muy concreto, que aporta información sobre la asociación de la adherencia a una dieta tipo DASH baja en sodio y el desarrollo de enfermedad renal en pacientes de diferentes riesgos. Los resultados deberán ser contrastados en otros ámbitos.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Enfermedad renal crónica

**Subtema:** Dieta DASH

**Tipo de artículo:** Asociación predictiva

**Palabras clave:** Estudio de cohortes prospectivo. Dieta DASH. Progresión a enfermedad renal crónica

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Baja.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil

(GRADE [[www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)] divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil)

### Conflicto de intereses

El Dr. Luis Javier Nieto Iglesias declara que no tiene conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chang A, Batch BC, McGuire HL, Vollmer WM, Svetkey LP, Tyson CC, et al. Association of a reduction in central obesity and phosphorus intake with changes in urinary albumin excretion: the PREMIER study. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:900-7.
2. Lee E, Collier CP, White CA. Interlaboratory Variability in Plasma Creatinine Measurement and the Relation with Estimated Glomerular Filtration Rate and Chronic Kidney Disease Diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:29-37.
3. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al; Tehran Lipid and Glucose Study Group. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials.* 2009;10:5.

# SODIO, POTASIO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

## SODIUM, POTASSIUM AND HYPERTENSION

DR. CARLOS ZEHNDER B. (1)

1. UNIDAD DE NEFROLOGÍA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.  
czechnder@clc.cl

### RESUMEN

La hipertensión arterial tiene una prevalencia cercana al 30% en la población adulta chilena y es la mayor causa de muerte en el mundo. La hipertensión primaria resulta de la interacción de distintos factores tanto genéticos, como funcionales renales y en particular un estilo de vida poco saludable. En este artículo se describe la influencia del exceso de sodio y el déficit de potasio, característicos de nuestra alimentación, en el desarrollo de hipertensión. Se revisan los estudios observacionales más importantes, los mecanismos fisiopatológicos para explicar el rol dañino del exceso de sodio y el déficit de potasio y finalmente se hacen recomendaciones para adecuar su consumo con el fin de prevenir hipertensión y sus complicaciones.

Palabras clave: Hipertensión arterial, sodio, sal, potasio, alimentación.

### SUMMARY

Arterial hypertension has a prevalence of about 30% in the adult Chilean population and it is the major cause of mortality worldwide. Primary hypertension results from the interaction of genetic factors, functional renal impairment and particularly from an altered life style. This article describes the impact of the excess of sodium and the deficit of potassium of our usual alimentation in the development of hypertension. In this setting, some important observational studies and physiopathological mechanisms were discussed, and finally some recommendations to reduce sodium and

to increase potassium intake to prevent hypertension and vascular complications, were made.

Key words: Arterial hypertension, sodium, salt, potassium intake.

Un bello salero de oro con incrustaciones de piedras preciosas le fue regalado al rey, quién no murió en el campo de batalla montando su brioso corcel, sino de madrugada a causa de un accidente vascular encefálico, a la edad de 52 años (Figuras 1 y 2).



Figura 1. El salero del artista florentino Benvenuto Cellini (1500 -1571). Representa al dios del mar Neptuno y a la diosa de la agricultura Ceres, simbolizando al mar y la tierra, los orígenes de la sal. En exposición en el "Kunsthistorisches Museum" de Viena, Austria.



Figura 2. El rey Francisco I de Francia (1494 - 1547), mecena de muchos artistas. Invitó a Benvenuto Cellini a París, quién en retribución le obsequió el valioso salero.

## INTRODUCCIÓN

El aumento sostenido de la presión arterial es la mayor causa de muerte y la segunda causa de discapacidad, sólo comparable a la malnutrición infantil, en el mundo (1). La ingesta exagerada de sodio, especialmente en la forma de cloruro de sodio, y el reducido aporte de potasio, característicos de la alimentación del mundo occidental, son determinantes, junto a la obesidad y al sedentarismo, de un aumento progresivo de la incidencia y prevalencia de hipertensión arterial (1). La Encuesta Nacional de Salud del Ministerio de Salud de Chile del año 2003, reporta una prevalencia de valores iguales o mayores de 140/90 mmHg en un 33.7% de una muestra representativa de la población mayor de 17 años, empleando dos mediciones en una sola visita (2).

## INGESTA DE SODIO E HIPERTENSIÓN

La relación directa entre mayor consumo de sodio y valores elevados de presión arterial se demuestra en diversos estudios, destacando el INTERSALT que registra en una población de 5000 personas de 40 a 59 años de edad, mediciones promedio de presión sistólica 7.8 y presión diastólica 3.5 mmHg más altas, en los individuos que consumen diariamente más de 2.3g de sodio, equivalentes a 5.8 g de cloruro de sodio (3). Para recordar, 2.5g de sal contienen 1g de sodio. La estrecha relación entre sodio y presión arterial se aprecia también en algunas poblaciones que prácticamente no lo consumen, como los indígenas Yanomami, habitantes de la región amazónica de Brasil y Venezuela, quienes por consumir menos de 0.2g al día (< 0.5g de sal), alcanzan una presión promedio de 100/64 mmHg a los 50 años de edad (4) (Figura 3). Especial mención merecen los sorprendentes resultados de las investigaciones lideradas por Cruz-Coke en algunas poblaciones chilenas seleccionadas (Figura 4). En un artículo publicado el año 1964, muestra la total ausencia de hipertensión en los habitantes de Rapa-Nui (5), sin embargo, una nueva evaluación publicada el año 1990, demuestra hipertensión arterial en un 30% de la población pascuense estudiada (6). ¿Qué había sucedido? La población nativa habría modificado sus hábitos de alimentación aumentando de peso e incrementando el consumo de sodio (6). En este contexto, la disminución del sodio en la alimentación también se tra-

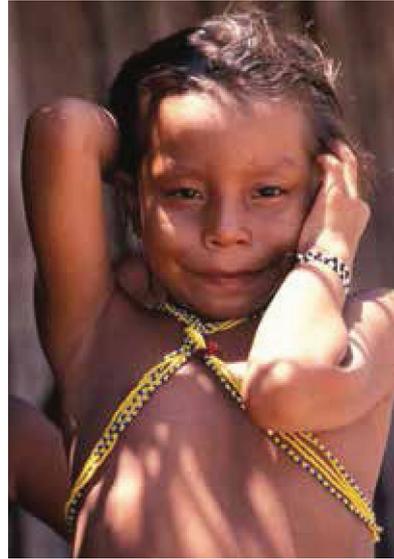


Figura 3. Retrato de una niña Yanomami, quién seguramente no va a desarrollar hipertensión, si mantiene el régimen de alimentación ancestral con menos de 0.5g de sal y alrededor de 5.8g de potasio.



Figura 4. Ricardo Cruz-Coke y su esposa, descendiendo de un barco de la Armada en una de sus expediciones científicas a Isla de Pascua.

duce en una significativa reducción de los valores de presión arterial, como lo demuestra el estudio DASH. En este ensayo clínico prospectivo efectuado en 202 personas mayores de 22 años, la disminución de la ingesta diaria de cloruro de sodio de 8 a 6 y a 4g, reduce la presión sistólica en 2.1 y 4.6 mmHg respectivamente (7). La causalidad y reversibilidad de la hipertensión en relación al consumo de sodio fue demostrada hace más de sesenta años por Kempner (8). Este investigador comunicó en un acucioso estudio, la disminución de la presión arterial media en a lo menos 20 mmHg en el 62% de los enfermos hipertensos tratados sólo con una dieta en base de arroz, frutas y vegetales, con un contenido de sal menor de 0.5 g. Llama mucho la atención la franca reducción radiológica de la cardiomegalia y de los signos de retinopatía hipertensiva, así como también la normalización de ondas T invertidas en los electrocardiogramas de los enfermos, considerando la nula disponibilidad de fármacos antihipertensivos en la época que se hizo el ensayo clínico (8). El efecto favorable de la disminución del consumo de

sodio a largo plazo, también se observa en otros estudios, destacando una reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares entre 25 y 30% en dos grupos poblacionales, seguidos por 10 a 15 años después de una intensa labor educativa para disminuir el aporte diario de sodio en 0.75 y 1.0g, equivalentes a 1.87 y 2.5g de sal (9). Sólo la disminución de la ingesta de sodio en 1.84g (4.6g de sal) al día, puede reducir la prevalencia de hipertensión en un 30% (10) y disminuir significativamente la mortalidad por accidente vascular encefálico y enfermedad coronaria (11) (Tabla 1). En general, el consumo de menos de 2.9g de cloruro de sodio previene el desarrollo de hipertensión arterial; por el contrario, la ingesta mayor de 5.8g incrementa el riesgo de adquirir esta enfermedad (12).

La reducción de 1.2g de sodio (3g de sal) en la alimentación habitual norteamericana, permitiría, según un estudio recientemente publicado, disminuir los costos en salud de EE.UU. en 10 a 20 mil millones de dólares al año (13).

En Chile, no existen suficientes datos fidedignos acerca del consumo de sal en la población general. Este se estima entre 9 y 12 g al día. Sin embargo, sólo se registra un estudio efectuado en 146 mujeres embarazadas del área urbana de Concepción que cuantifica en forma aproximada su ingesta, la que alcanza en ese grupo en particular de personas a 11.7g (14).

La sal se utiliza desde hace muchos años en la preparación de alimentos tan diversos como helados, jugos de frutas, galletas y carne

debido a sus características bacteriostáticas y principalmente, para preservarlos en el tiempo (15). También se agrega para disminuir el sabor amargo y para incrementar el sabor dulce, convirtiéndose en el aditivo más importante de los alimentos procesados (15). De muestra un botón, el año 2006, la Organización de Consumidores y Usuarios de Chile denunció un gran contenido de sodio en pollos puestos a la venta en supermercados, entre 255 y 395mg por cada 100g, aproximadamente 0.65 y 1.0g de sal (16). Los alimentos procesados contienen la mayor cantidad de sodio, en cambio en los alimentos naturales, el contenido total de sodio es mínimo. El 77% del sodio ingerido proviene de los alimentos procesados, el 12% corresponde al contenido de alimentos naturales y sólo el 11% restante, se agrega al cocinar y en la mesa (17). Solamente una comida rápida que consumen muchos chilenos los fines de semana, sobrepasa largamente la cantidad diaria máxima de sodio recomendada (18) (Tabla 2).

### INGESTA DE POTASIO E HIPERTENSIÓN

La alimentación actual, preparada con alimentos procesados y escasa en frutas y vegetales, además de ser rica en sodio, es pobre en potasio. En el estudio efectuado en mujeres de la ciudad de Concepción, sólo un 13.6% tuvo una ingesta de potasio por encima de un mínimo de 90 mEq (3.5g) (14). Cabe hacer notar, que en las poblaciones que consumen alimentos naturales, la ingesta diaria de potasio es del orden de 150 mEq (5.8g) (4). El consumo reducido de potasio es un tópico de gran interés en el desarrollo de hipertensión; de hecho, el déficit de potasio aumenta las cifras de presión arterial (19) y la administración oral de suplementos de potasio a pacientes hipertensos disminuye sus valores, como lo demostró Valdés el año 1991 (20). El aumento de la ingesta de potasio tiene un significativo efecto antihipertensivo (21) y potencia la reducción de la presión arterial lograda con la disminución del consumo de sodio. El estudio DASH demuestra una disminución de la presión sistólica en 5.9, 5.0 y 2.2 mmHg al incrementar el contenido de potasio en sólo 1.9g a los tres regímenes de 8, 6 y 4g de sal del ensayo (7). Pacientes hipertensos que aumentan el consumo de vegetales

**TABLA 1.**

Potencial reducción de la mortalidad e incidencia de hipertensión arterial al disminuir el consumo de sodio en 1.84g (4.6 g de sal) (1)	
Muerte por accidente vascular encefálico	1 de cada 7 muertes
Muerte por enfermedad coronaria	1 de cada 11 muertes
Muerte por cualquier causa	1 de cada 14 muertes
Hipertensión arterial	1 de cada 6 casos
Riesgo de complicaciones -accidente vascular cerebral y enfermedad cardiovascular- con una ingesta de sodio > 2.0g (> 5.0g de sal) (2)	
Accidente vascular encefálico	23%
Enfermedad cardiovascular	17% bello

*Reducción del riesgo de muerte y de hipertensión al disminuir el consumo de sodio (1): Policy – Sodium, Blood Pressure Canada. Basado en: Whelton PK et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002; 288:1882-88. Riesgo de complicaciones vasculares al aumentar el consumo de sodio, el riesgo es directamente proporcional a la cantidad de sodio ingerida (2). Tomado de: Strazzullo P et al. Salt intake, stroke and cardiovascular disease: metaanalysis of prospective studies. BMJ 2009; 339: b4567.*

**TABLA 2. CONTENIDO DE SODIO DE UNA COMIDA "RÁPIDA"**

Doble hamburguesa con queso	1.120 mg
Porción mediana de papas fritas	340 mg
Ensalada con trozos de pechuga de pollo	1.085 mg
Aliño para la ensalada	194 mg
Postre de chocolate	252 mg
Bebida cola "light" grande	114 mg
<b>Total</b>	<b>3.105 mg</b>
Equivalente a 7.8 g de sal	

*¡Niños, vamos a comer! Contenido de sodio de una comida. Tomado de: Información nutricional de productos www.mcdonalds.cl*

y frutas y por lo tanto el aporte dietético de potasio, evidencian una mejoría de los signos de disfunción endotelial y un mejor pronóstico cardiovascular (22).

## MECANISMOS DE HIPERTENSIÓN POR EXCESO DE SODIO

### 1. Alteraciones estructurales y/o funcionales renales

El exceso de sodio ingerido, se absorbe rápidamente en el intestino, determinando un aumento de la osmolalidad plasmática. Ésta estimula la sensación de sed y obliga al consumo de agua con la consiguiente expansión del volumen intravascular. Para compensar y controlar este aumento de volumen, los riñones responden eliminando la sobrecarga de sodio y agua. El año 1963 Borst y Borst-de Geus postularon a la hipertensión arterial como parte de un mecanismo homeostático necesario para aumentar la excreción renal de sodio (23). Un gran avance para la comprensión de este fenómeno lo estableció Guyton, quién sugirió un defecto patológico renal que impide la eliminación de todo el sodio ingerido (24). Para lograr eliminar el exceso, la presión arterial debe aumentar con el fin de incrementar la presión de filtración en los glomérulos y de esta manera, aumentar la carga filtrada y la excreción urinaria de sodio. En condiciones normales existe un balance entre la presión de perfusión renal (aproximadamente 100 mmHg) y la eliminación urinaria de sodio (aproximadamente 100 – 120 mEq). Este equilibrio se rompe,

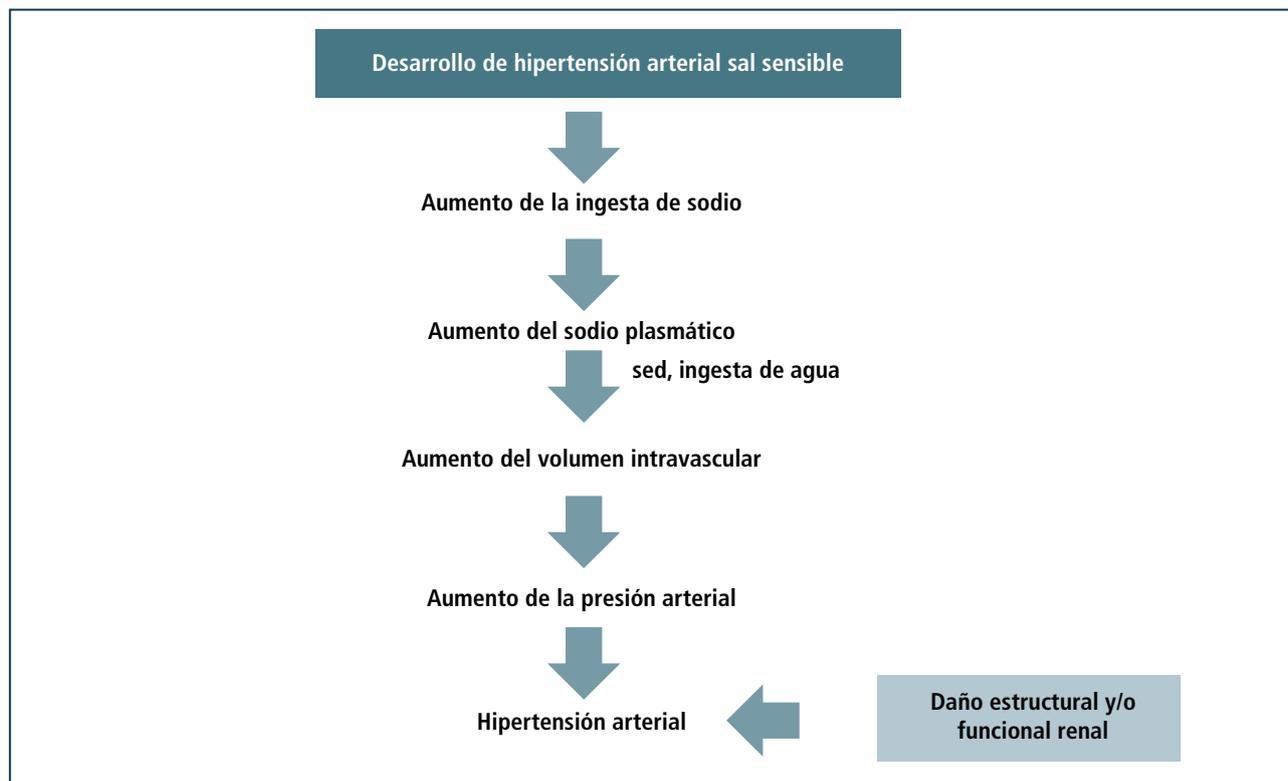
al asociar un consumo exagerado de sodio con diferentes factores que afectan la integridad anatómica y funcional renal, apareciendo hipertensión (Figura 5).

Los mecanismos de hipertensión postulados por Guyton y otros, presuponen un daño renal intrínseco que dificulta la excreción urinaria de sodio. Los más importantes son los siguientes: disminución del número de nefronas y aumento del transporte tubular de sodio.

#### 1. 1. Disminución del número de nefronas

El mecanismo de hipertensión se basa en la hipótesis de la hiperfiltración publicada el año 1982 por Brenner, Meyer y Hostetter (25). Esta teoría postula cambios hemodinámicos glomerulares en respuesta a una reducción congénita o adquirida del número de nefronas. Al disminuir el número de nefronas, se produce un aumento de la filtración glomerular en cada una de las remanentes, con el fin de mantener la filtración glomerular global y la carga total filtrada de sodio. Este mecanismo de compensación es necesario para evitar la retención de sodio. Se debe principalmente a una activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con aumento de angiotensina II, determinando vasoconstricción arteriolar eferente, aumento de la presión intraglomerular e hipertensión arterial. La angiotensina II, además de los efectos hemodinámicos descritos, modula el crecimiento celular

**FIGURA 5. RESUMEN DE LA HIPÓTESIS DE GUYTON PARA EXPLICAR EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SAL SENSIBLE.**



renal y su aumento contribuye al desarrollo de glomeruloesclerosis y fibrosis túbulointersticial, comportándose como una verdadera citoquina pro-inflamatoria y pro-fibrótica (26).

Las causas más importantes de una disminución del número de nefronas son la desnutrición intrauterina y el bajo peso al nacer, la obsolescencia glomerular relacionada al envejecimiento, la disfunción endotelial arterial y arteriolar con esclerosis glomerular y las distintas enfermedades renales (nefroesclerosis hipertensiva, nefropatía diabética, glomerulopatías, nefropatías intersticiales, infartos renales etc.).

Los niños con retardo en el crecimiento intrauterino y bajo peso de nacimiento, tienen una significativa reducción de la cantidad de glomérulos y presentan una mayor incidencia de hipertensión arterial en la edad adulta (27, 28). Más aún, en un estudio pareado de autopsia en hipertensos esenciales jóvenes y un grupo de personas sanas fallecidas en accidentes, se demostró una disminución cercana al 50% del número de glomérulos en los hipertensos en relación a los controles (29).

El envejecimiento se asocia a una disminución progresiva de la función renal debido a esclerosis glomerular por lo que no es de extrañar, una mayor prevalencia de hipertensión a medida que envejece una población (2).

### **1. 2. Aumento del transporte tubular de sodio**

En muchos estudios efectuados tanto en animales como en humanos espontáneamente hipertensos, se ha identificado un aumento de la reabsorción tubular de sodio, que será mayor mientras mayor sea la ingesta. Se ha encontrado entre otros, un aumento congénito o adquirido de la expresión y actividad de distintos transportadores de sodio en los túbulos proximales, como de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$  asa, del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , del co-transportador  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  y del co-transportador  $\text{Na}^+/\text{glucosa}$ . En los túbulos distales la alteración más frecuente es un aumento de la actividad de los canales epiteliales de sodio (ENaC).

En tres condiciones se detecta un significativo aumento de la reabsorción tubular de sodio: hipertensos con una gran ingesta de sodio, hipertensos con reducida ingesta de potasio y pacientes con obesidad central y resistencia a la insulina.

Estudios de excreción fraccionada de sodio en algunos pacientes hipertensos primarios sometidos a una carga oral de sal, demuestran claramente un aumento de la reabsorción tubular proximal de sodio (30). El exceso de sodio y la expansión del volumen intravascular resultante, estimulan la producción y secreción en las glándulas suprarrenales y el cerebro de compuestos endógenos de acción similar a los digitálicos (ouabaína similares). Estos son capaces de inhibir parcialmente la bomba de sodio celular ( $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATP}$  asa), resultando en un aumento del sodio intracelular miocárdico y arterial, con aumento de la contractibilidad miocárdica y de la resistencia periférica. Paradójicamente, estimulan la misma bomba de sodio en los túbulos proximales, aumentando la reabsorción tubular y agravando de esta forma, la retención de sodio (31).

El déficit de potasio estimula a diferentes transportadores tubulares renales de sodio, aumentando la reabsorción de sodio y por lo tanto la retención del mismo (32).

En pacientes con obesidad central también existen evidencias de una mayor reabsorción proximal de sodio (33, 34), atribuida a una activación del sistema renina-angiotensina por los adipositos, a la resistencia a la insulina y particularmente, a un déficit de factores natriuréticos como del péptido intestinal GLP-1 (glucagon like peptide). Hemos demostrado en obesos insulinoresistentes, el efecto natriurético de la infusión de esta hormona (35, 36).

Aproximadamente un tercio de los pacientes obesos con resistencia a la insulina también presentan un aumento de aldosterona, la que estimula la reabsorción distal de sodio abriendo los canales epiteliales (ENaC) (37). Las células adiposas producen diferentes sustancias que estimulan la secreción de aldosterona, como algunos derivados oxidados del ácido linoleico (38).

El nefrón distal es el último segmento donde se regula el balance de sodio a través de la acción de canales epiteliales de sodio (ENaC). Estos canales se localizan en las células de los túbulos distales y colectores y se activan para reabsorber sodio por un aumento de la concentración de este catión en el líquido tubular, y por un aumento de la secreción de aldosterona. Su efecto es bloqueado con amilorida o triamtereno y con antagonistas de los receptores de aldosterona como la espironolactona. En algunos pacientes, mayoritariamente de raza negra, se describe un aumento desproporcionado de la actividad de estos canales con reabsorción exagerada de sodio (39) y normotensión al inhibirlos con amilorida (40) y con la combinación amilorida - espironolactona.

### **2. Aumento de la concentración plasmática de sodio, disfunción endotelial y aumento de la resistencia vascular periférica**

Por muchos años se consideró a los mecanismos descritos, como los más importantes para el desarrollo de hipertensión arterial dependiente del consumo de sal o hipertensión sal sensible. Sin embargo, estos pacientes también presentan concentraciones plasmáticas de sodio mayores que los normotensos, sugiriendo un efecto deletéreo directo, no dependiente de volumen. En efecto, de Wardener demostró en enfermos hipertensos concentraciones plasmáticas de sodio 1.5 mEq/l mayores que en normotensos (41). Aumentos crónicos del sodio plasmático del orden de 3 mEq/l, estimulan la actividad del sistema simpático desencadenando hipertensión (42). Incrementos aún menores inducen hipertrofia ventricular izquierda y de las células musculares lisas arteriales, además de aumentar la expresión de los receptores de angiotensina II (43). Datos de estudios recientes efectuados en cultivos de células endoteliales vasculares, demuestran una franca disminución de la producción de óxido nítrico y alteraciones estructurales (rigidez y aumento de volumen) de las células al aumentar la concentración de sodio en el medio de cultivo (44). Además, la retención de sodio aumenta las concentraciones de dimetil L-arginina asimétrica, sustancia que inhibe potentemente la síntesis de óxido nítrico endotelial (45). Pequeños incrementos del sodio plasmático

también elevan las concentraciones de este catión en el líquido céfalo-raquídeo, desencadenando una hiperestimulación simpática y activación del sistema renina-angiotensina hipotalámico (41) (Figura 6). El exceso de sodio y el déficit de potasio se potencian en el daño endotelial debido al reemplazo intracelular de potasio por sodio alterando la funcionalidad del endotelio (32). Todos estos efectos, son sin duda, parte de una agresión constante al endotelio vascular; inducen un aumento de la resistencia arterial periférica e hipertensión (Figura 7).

No hay que olvidar la confluencia de otros factores de disfunción endotelial como el aumento del tono simpático en obesos y en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (34, 46, 47), dislipidemia, tabaco, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina e hiperuricemia entre otros (48, 49).

### 3. Disminución de la capacidad de almacenamiento del sodio osmóticamente inactivo

El organismo se defiende de la exagerada ingesta de sodio, aumentando su eliminación renal, por cierto limitada, y almacenando el exceso en la piel, en el sistema linfático subcutáneo, en cartílagos y huesos. (50, 51). El sodio almacenado de esta forma, se encuentra unido a glicosaminoglicanos y por lo tanto, no arrastra agua transformándose en sodio osmóticamente inactivo (52). Este gran compartimiento permite "guardar" el exceso de sodio. Sin embargo, este verdadero reservorio disminuye con la edad y con la menopausia, siendo una de las causas de la mayor incidencia de hipertensión sal sensible en las personas mayores de 50 años (12).

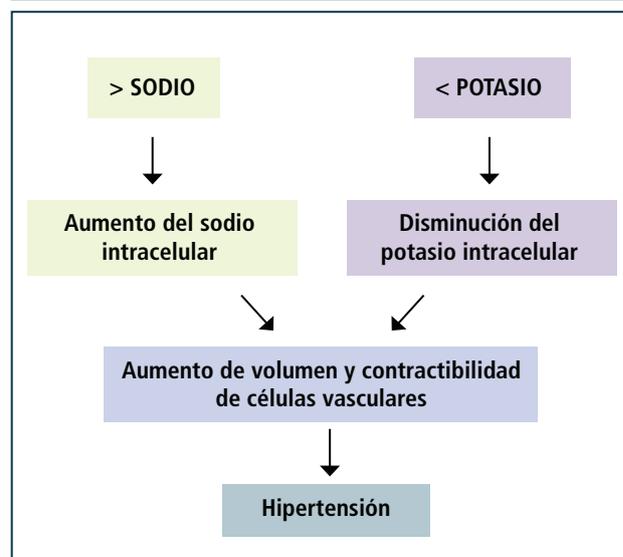
### MECANISMOS DE HIPERTENSIÓN POR DÉFICIT DE POTASIO

Los mecanismos son complejos e incluyen disfunción endotelial, aumento del estrés oxidativo, inhibición de la bomba de sodio de las células musculares lisas de arterias y arteriolas con aumento del sodio intracelular y vasoconstricción secundaria, disminución de sustancias vasodilatadores

(kalicreína, óxido nítrico y prostanoides), aumento del tono simpático y estimulación del sistema renina- angiotensina- aldosterona (32).

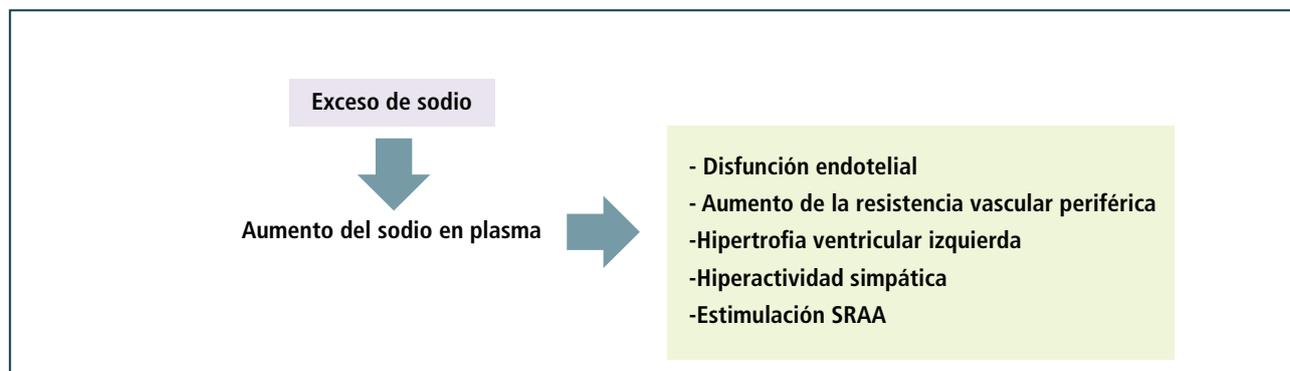
Fundamentalmente, el potasio celular es reemplazado parcialmente por sodio, alterando la tonicidad y el volumen de las células. También, el déficit de potasio estimula a diferentes transportadores renales de sodio como la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPasa y el intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> para retener sodio. El exceso de sodio, aumenta la concentración tubular de sodio en el nefrón distal abriendo los ENaC con lo que se promueve la eliminación urinaria de potasio, acentuando el déficit (32).

**FIGURA 7. SODIO, POTASIO E HIPERTENSIÓN**



*El exceso de sodio y el déficit de potasio en la alimentación, alteran la composición electrolítica celular, comprometiendo al endotelio y a las células musculares vasculares para determinar hipertensión.*

**FIGURA 6. EXCESO DE SODIO. ALTERACIONES INDEPENDIENTES DE LA EXPANSIÓN DE VOLUMEN**



*Efectos directos e indirectos del aumento de la concentración del sodio plasmático en el desarrollo de hipertensión arterial. En el recuadro. (SRAA: sistema renina-angiotensina- aldosterona).*

Lamentablemente, el potasio plasmático no refleja el contenido total de potasio y por lo tanto, no es útil como referencia, a excepción de concentraciones mayores de 5.5 mEq/l que obligan a revisar ingesta, medicamentos retenedores de potasio y función renal.

### RECOMENDACIONES GENERALES

Los hábitos alimentarios descritos, facilitan el desarrollo de hipertensión sal sensible, por lo tanto, se requiere de un gran esfuerzo para estimular un cambio en la relación sodio / potasio de la dieta, el que consiste en disminuir el consumo de sodio y aumentar el de potasio. En el estudio de Durán la ingesta promedio de sodio fue de 4.7g al día y la de potasio alcanzó a sólo 2.4 g (14). La primera meta es estimular una dieta balanceada que promueva un consumo de sodio y potasio en una proporción de 1:1 y revertir la relación de 2:1 estimada para la población chilena (Opinión de expertos: Fundación de Hipertensión de Chile). A largo plazo, se recomienda disminuir el consumo de sodio y mantenerlo entre 1.2 y 2.3 g al día (3.0 - 5.8 g de sal), teniendo la precaución de disminuir el consumo de sodio con la edad, debido a la mayor incidencia de hipertensión sal sensible a medida que envejece la

población (Opinión de expertos: Blood Pressure Canada; National High Blood Pressure Education Program, USA) (11) (Tabla 3). Se sugiere además, duplicar el aporte de potasio a por lo menos 4.7g diarios (11). Para lograr estas metas se requiere de un gran programa educativo, políticas globales para disminuir la adición de sodio a los alimentos procesados y un etiquetado exacto del contenido de sodio y potasio en ellos, para que el consumidor pueda elegir los más convenientes.

**TABLA 3. RECOMENDACIONES GENERALES DE INGESTA DE SODIO SEGÚN EDAD**

Edad	Sodio	Sal
< 50 años	1.6 g	3.8 g
50 – 70 años	1.3 g	3.2 g

*Recomendaciones generales de ingesta de sodio según edad. También es recomendable un aumento del consumo de potasio a 4.7g. Tomado de: Whelton PK et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002; 288:1882-88.*

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. He FJ, Mac Gregor GA. Blood pressure is the most important cause of death and disability in the world. *European Heart Journal* 2007; 9 (Supplement B):B23-B28.
2. Encuesta Nacional de Salud 2003. [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)
3. Elliott P, Stamler J, Nichols R et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 1996; 312:1249-53.
4. Mancilha-Carvalho JJ, de Olivera R, Esposito RJ. Blood pressure and electrolyte excretion in the Yanomamo Indians, an isolated population. *J Hum Hypertension* 1989; 3:309-14.
5. Cruz-Coke R, Etcheverry R, Nagel R. Influence of migration on blood-pressure of easter islanders. *Lancet* 1964; 1(7335):697-9.
6. Valdés G, Cruz-Coke R, Lagos J et al. Factores de riesgo de hipertensión arterial en nativos de Isla de Pascua. *Rev Med Chil* 1990; 118(10):1077-84.
7. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 44(1):3-10.
8. Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med* 1948; 4:545-77.
9. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334(7599):885-8.
10. Joffres MR, Campbell NR, Manns B et al. Estimate of the benefits of a population-based reduction in dietary sodium additives on hypertension and its related health care costs in Canada. *Can J Cardiol* 2007; 23(6):437-43.
11. Whelton PK, He J, Appel LJ et al. Primary prevention of hypertension. Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program, *JAMA* 2002; 288:1882-88.
12. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener H et al. Links between salt intake, renal salt handling, blood pressure and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005; 85:679-715.
13. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010; 362(7):590-9.
14. Durán E, Soto D, Asenjo G et al. Ingesta diaria de sodio, potasio y calcio en embarazadas normotensas. *Rev Chil Nutr* 2002; 29 (1):40-46.
15. Al-Awqati Qais. Evidence-based politics of salt and blood pressure. *Kidney Int* 2006; 69:1707-8.
16. Pérez O, Castillo C, Araos P et al. Análisis pollos. Organización de Consumidores y Usuarios de Chile. Octubre 2006.
17. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr* 1991; 10(4):383-93.
18. Información nutricional de los productos. [www.mcdonalds.cl](http://www.mcdonalds.cl)
19. Gallen JW, Rosa RM, Esparaz DY et al. On the mechanism of the effects

- of potassium restriction on blood pressure and renal sodium retention. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:19-27.
20. Valdes G, Vio CP, Montero J et al. Potassium supplementation lowers blood pressure and increases urinary kallikrein in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1991; 5(2):91-6.
  21. Siani A, Strazzullo P, Giacco A et al. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med* 1991; 115(19):753-9.
  22. McCall DO, McGarland CP, McKinley MC et al. Dietary intake of fruits and vegetables improves microvascular function in hypertensive subjects in a dose-dependent manner. *Circulation* 2009; 119:2153-60.
  23. Borst JG, Borst-de Geus A. Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet* 1963; 1:677-82.
  24. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidney in long term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52:584-94.
  25. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307:652-5.
  26. Mezzano S, Aros C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. *Rev Med Chile* 2005; 133:338-43.
  27. Barker DJ, Osmond C, Golding J et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298:564-7.
  28. Eriksson JG, Eorsén TJ, Kajantie E et al. Childhood growth and hypertension in later life. *Hypertension* 2007; 49:1415-21.
  29. Keller G, Zimmer G, Mall G et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:102-108.
  30. Strazzullo P, Galletti F, Barba G. Altered renal handling of sodium in human hypertension: short review of the evidence. *Hypertension* 2003; 41:1000-5.
  31. Rodríguez-Turbe R, Romero F, Johnson R. Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(4):665-72.
  32. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007; 356:1966-78.
  33. Strazzullo P, Barba C, Cappuccio JP et al. Altered sodium handling in men with abdominal adiposity: A link to hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2157-64.
  34. Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens* 2008; 26(5):831-43.
  35. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder C et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3055-61.
  36. Gutzwiller JP, Hruz P, Huber AR, Hamel C, Zehnder C et al. Glucagon-like peptide-1 is involved in sodium and water homeostasis in humans. *Digestion* 2006; 73(2-3):142-50.
  37. Fujita T. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome. *Hypertension* 2010; Feb 22 [Epub ahead of print].
  38. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM et al. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004; 43(2):358-63.
  39. Pratt JH. Central role for ENaC in development of hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3154-9.
  40. Baker EH, Duggal A, Dang Y et al. Amiloride, a specific drug for hypertension in black people with T594M variant? *Hypertension* 2002; 40:13-7.
  41. He FJ, Markandu ND, Sagnella GA, de Wardener HE et al. Plasma sodium: ignored and underestimated. *Hypertension* 2005; 45(1):98-102.
  42. O'Donoghue TL, Brooks VL. Deoxycorticosterone acetate-salt rats: Hypertension and sympathoexcitation driven by increased NaCl levels. *Hypertension* 2006; 47:680-85.
  43. Gu JW, Anand V, Shek EW et al. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1998; 31:1083-87.
  44. Oberleithner H, Riethmüller Ch, Schillers H et al. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(41):16281-6.
  45. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T et al. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 2000; 101(8):856-61.
  46. Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18:305-21.
  47. Eastwood PR, Malhotra A, Palmer LJ et al. Obstructive sleep apnea: from pathogenesis to treatment : current controversies and future directions. *Respirology* 2010; Jan 28 [ Epub ahead of print].
  48. De Francisco AL, Fernández G, Palomar R et al. The renal benefits of healthy lifestyle. *Kidney Int* 2005; 68(90):S52-6.
  49. Johnson R, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH. Resurrection of uric acid as causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45(1):18-20.
  50. Heer M, Baisch F, Kropp J et al. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278:F585-95.
  51. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by vascular endothelial growth factor -C-dependent buffering mechanism. *Nature Medicine* 2009; 15(5):545-52.
  52. Titze J, Shakihai M, Schaffhuber M et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na<sup>+</sup> storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287:203-08.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.



# Nutrición Hospitalaria



## Pautas nutricionales en prevención y control de la hipertensión arterial *Nutritional patterns on prevention and control of hypertension*

Rosa M. Ortega Anta<sup>1,4</sup>, Ana Isabel Jiménez Ortega<sup>2</sup>, José Miguel Perea Sánchez<sup>3,4</sup>, Esther Cuadrado Soto<sup>1</sup> y Ana M. López-Sobaler<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. <sup>2</sup>Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital San Rafael. Madrid.

<sup>3</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Alfonso X El Sabio. Madrid. <sup>4</sup>Grupo de investigación VALORNUT-UCM (920030). Universidad Complutense de Madrid. Madrid

### Resumen

**Objetivos:** la hipertensión arterial es un problema sanitario frecuente y con repercusiones sanitarias graves, infradiagnosticado y modulado por los hábitos alimentarios, estilo de vida e ingesta de diversos nutrientes, por lo que analizar los datos más recientes sobre la implicación de la nutrición en la prevención y control de la hipertensión es el objeto de la presente revisión.

**Métodos:** búsqueda bibliográfica en relación con el tema.

**Resultados:** aunque las pautas más conocidas y seguidas son la restricción en la ingesta de sodio, el control de peso y la moderación en el consumo de alcohol, la mejora de la dieta (aumento en el consumo de cereales, verduras, frutas...) y la actividad física parecen tener un gran impacto en el control de las cifras de presión arterial (PA). Asimismo, un menor consumo de grasa saturada (con aumento de ácidos grasos monoinsaturados y omega-3), el aporte adecuado de calcio, magnesio, proteínas, vitamina D y fibra, y la mejora de la capacidad antioxidante de la dieta pueden tener gran importancia en la lucha contra el problema de la hipertensión. Teniendo en cuenta que la dieta media española no alcanza los aportes aconsejados para muchos de los nutrientes mencionados como favorables en el control de la PA, una aproximación de la dieta al ideal teórico puede ser de gran ayuda en la lucha contra este problema, que tiene gran impacto sanitario.

**Conclusiones:** mejorar la alimentación, aumentando el consumo de verduras, legumbres, cereales integrales, lácteos, pescado, evitando un aporte insuficiente de nutrientes (especialmente de calcio, magnesio, proteínas y vitamina D) puede tener un mayor beneficio en el control de la presión arterial que el seguimiento de pautas restrictivas más extendidas en la práctica.

#### Palabras clave:

Hipertensión.  
Presión arterial.  
Sodio. Potasio.  
Minerales. Vitaminas.  
Antioxidantes.  
Alcohol. Peso.  
Actividad.

### Abstract

**Objectives:** Hypertension is a common health problem and with severe health impacts, underdiagnosed and modulated by dietary habits, lifestyle and intake of several nutrients, so analyze the latest data on the involvement of nutrition in preventing and control of hypertension is the subject of this review.

**Methods:** Literature search regarding the topic.

**Results:** Although the best known and followed patterns are the restriction in sodium intake, weight control, and moderation in alcohol consumption; improving diet (increasing consumption of cereals, vegetables, fruits...) and physical activity seem to have a major impact on the control of blood pressure, also consume less saturated fat (with increased MUFA and omega-3), adequate intake of calcium, magnesium, protein, vitamin D and fiber and improving the antioxidant capacity of the diet can have great importance in fighting the problem of hypertension. Given that the average Spanish diet does not meet the advised requirements for many of the nutrients mentioned as favorable in control of the blood pressure, an approximation of the diet to the theoretical ideal can be very helpful in the fight against this problem that has great health impact.

**Conclusions:** Improving feeding, increasing the intake of vegetables, legumes, whole grains, dairy, fish, avoiding an inadequate supply of nutrients (especially calcium, magnesium, protein, and vitamin D) can have a greater benefit in controlling blood pressure, than most widespread monitoring restrictive guidelines in practice.

#### Key words:

Hypertension.  
Blood pressure.  
Sodium. Potassium.  
Minerals. Vitamins.  
Antioxidants. Alcohol.  
Weight. Physical activity.

#### Correspondencia:

Rosa María Ortega Anta. Departamento de Nutrición.  
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Plaza Ramón y Cajal, s/n. 28040 Madrid  
e-mail: rortega@ucm.es

Ortega Anta RM, Jiménez Ortega AI, Perea Sánchez JM, Cuadrado Soto E, López-Sobaler AM. Pautas nutricionales en prevención y control de la hipertensión arterial. Nutr Hosp 2016;33(Supl. 4):53-58

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.347>

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA), con cifras de presión arterial sistólica (PAS) y/o presión arterial diastólica (PAD) mayores o iguales a 140/90 mmHg, respectivamente, o seguimiento de tratamiento antihipertensivo, es un problema frecuente y con gran impacto sanitario por favorecer el riesgo de padecer enfermedad coronaria, ictus, accidentes cardiovasculares y problemas renales, junto con muerte prematura (1-4).

## PREVALENCIA

Se trata de un problema de prevalencia creciente que puede ser considerado como epidemia en la actualidad, incrementando paralelamente con el aumento en el padecimiento de sobrepeso y obesidad (5).

Los estudios realizados en diferentes poblaciones españolas estiman una prevalencia de HTA que varía entre el 30 y el 50%, pero en todo caso el porcentaje real está muy por encima del que registra el sistema sanitario (3-5), dado que se trata de un problema infradiagnosticado, pues muchas personas hipertensas ignoran que lo son, y no toman medidas de control (5). En sociedades industrializadas, la PA aumenta con la edad: más del 50% de los americanos de 60-69 años y más del 75% de los que tienen  $\geq 70$  años presentan HTA (4).

En estudios realizados en Castilla y León en 2004 se encontró una prevalencia de HTA del 38,7%, el 22% estaba ya diagnosticado (el resto ignoraba el problema). Entre los no diagnosticados, el 44% estaba en un estadio prehipertensivo (con cifras de PAS comprendidas entre 120 y 139 mmHg y las de PAD entre 80-89 mmHg) (3,4).

## EVIDENCIAS RESPECTO A LA INFLUENCIA DE DIVERSOS FACTORES NUTRICIONALES EN EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN

### PESO

Tanto en niños como en adultos el exceso de peso favorece el padecimiento de hipertensión (6-8). El mecanismo responsable es que la obesidad genera resistencia insulínica e hiperinsulinemia, la insulina reduce la excreción renal de sodio, aumenta el tono simpático y altera los iones intracelulares, lo que incrementa la reactividad vascular (7).

Por otra parte, es indiscutible que una de las medidas más efectivas para mejorar el control de la hipertensión en individuos obesos es la reducción en el peso corporal. Pero también mantener un peso adecuado, o perder peso, puede ayudar a prevenir la hipertensión en individuos no obesos (9). Incluso con pérdidas de peso modestas se puede conseguir reducir la PA y lograr un beneficio sanitario, a largo plazo (9) (Tabla I).

Para mantener el balance energético y conseguir un buen control de peso corporal también es importante evitar el sedentarismo. En este sentido, algunos estudios señalan que, aunque no se produzcan reducciones en el peso corporal, la realización de ejercicio condiciona un descenso en la PAS y PAD (2).

## MACRONUTRIENTES

Reducir la ingesta de *grasa saturada* es una medida conveniente en el control de la PA (8,10), pero la proporción de energía que debe proceder de los diferentes macronutrientes ha sido cuestionada. En este sentido, Appel y cols. (10) comprobaron que en el contexto de una dieta saludable la sustitución parcial de *hidratos de carbono* por proteínas o grasa monoinsaturada (AGM) puede disminuir la PA y reducir el riesgo cardiovascular.

Aumentar la proporción de *AGM* y *omega-3* puede ejercer un efecto vasodilatador por acción de las prostaglandinas. De hecho, las dietas ricas en omega-3 pueden mejorar la función endotelial y contribuir al descenso de PA (7) (Tabla I). The American Heart Association recomienda el consumo de dos raciones de pescado por semana en personas que no tienen historia de enfermedad coronaria y al menos una ración de pescado por día en los que tienen enfermedad coronaria. También se han observado modestos descensos en la PA con aportes más elevados de ácidos grasos omega-3, por lo que se recomienda el consumo de 1 g/día de ácido eicosapentaenoico más docosahexaenoico para lograr un beneficio en protección cardiovascular (11).

Un aporte adecuado de proteínas parece de utilidad en el control de la PA, por aumentar el flujo plasmático renal, la tasa de filtración glomerular y la excreción de sodio y porque el aminoácido arginina tiene una acción vasodilatadora y contribuye al descenso de la PA (7) (Tabla I).

También se ha comprobado que la dieta materna en el embarazo puede modular la PA del descendiente y su riesgo de hipertensión futura (12). En este sentido, utilizando modelos de regresión, ajustados en función de indicadores del crecimiento del niño, se comprueba que la relación proteína/hidratos de carbono se asocia con la PA del niño a la edad de 4 años. La PAS fue mayor cuando la ingesta de proteínas fue inferior al 16% de la energía y el aporte de hidratos de carbono fue  $> 40\%$  de la energía. Estos resultados sugieren que puede haber un aporte materno de macronutrientes que se asocie con una PA óptima para el niño (12).

Por otra parte, en algunos alimentos de origen animal (carnes, pescados, lácteos, huevo) se encuentran péptidos bioactivos que podrían ser utilizados como ingredientes en el desarrollo de nuevos alimentos funcionales con utilidad en el tratamiento de la hipertensión (13).

De hecho, un mayor consumo de lácteos ha sido relacionado con un menor incremento anual en las cifras de PAS y PAD y un menor riesgo de padecimiento de HTA (14). Y algunos estudios prospectivos encuentran que los niños que consumen más lácteos en etapas tempranas de su vida (18-59 meses) tienen menor PA en infancia y adolescencia (15).

### ALCOHOL

Se observa una relación directa entre consumo de alcohol y aumento en la PA, que se potencia en individuos con exceso de peso (8).

Bermúdez y cols. (16) indican que los varones que consumen 28,4-47,3 g/día de alcohol tienen un riesgo significativamente

**Tabla I.** Influencia de diversos factores en el control de la presión arterial (modificada de Lin et al.) (7)

Influencia dietética	Fuerza de la asociación con la presión arterial*	Dirección de la asociación	Recomendación
Peso corporal	1A	Directa	Mantener un peso adecuado o perder peso de existir sobrepeso
Proteínas	2A	Inversa	Tomar cantidades adecuadas de proteínas (especialmente de origen vegetal), limitar proteínas animales con mucha grasa
Grasas	1C	Directa-saturada Inversa-insaturada	Reducir ingesta de grasa total y saturada y aproximar el aporte de grasa monoinsaturada y poliinsaturada al recomendado
Hidratos de carbono	2B	Directa	Tomar cereales de grano completo y menos azúcar
Alcohol	1B	Directa	Moderar el consumo de alcohol a < 2 bebidas/día en varones y < 1 en mujeres
Fibra	2B	Inversa	Aumentar el consumo de alimentos ricos en fibra
Tipo de dieta	1A	Depende del cambio	Dieta DASH
Sodio	1A	Directa	< 65-100 mmol/día
Potasio	1A	Inversa	Tomar alimentos ricos en potasio
Calcio	2B	Inversa	2-3 lácteos/día
Magnesio	2B	Inversa	Lograr ingesta adecuada de magnesio

\*La fuerza de la asociación 1A es clara, consistente y fuerte en estudios randomizados y controlados; 1B: la asociación es clara en estudios randomizados y controlados, pero poco consistente; 1C: asociación clara en estudios de observación; 2A: la asociación no es clara, pero es consistente en estudios randomizados y controlados; 2B: asociación poco clara e inconsistente en estudios randomizados y controlados; 2C: asociación poco clara en estudios de intervención.

mayor de sufrir síndrome metabólico, hiperglucemia, HTA, hipertrigliceridemia y aumento en la circunferencia de la cintura, que los no consumidores, por lo que avalan la implicación del consumo de alcohol en el control de la PA.

## INGESTA DE FIBRA

Una ingesta adecuada de fibra parece de utilidad en el control de la PA (Tabla I). En un metaanálisis de estudios randomizados y controlados con placebo se constató que la suplementación con fibra (con una dosis media de 11,5 g/día) se asoció con una reducción en la PAS de -1,13 mmHg (95% IC: -2,49 a 0,23) y con una reducción en la PAD de -1,26 mmHg (-2,04 a -0,48). Las reducciones en la PA fueron mayores en individuos de más de 40 años y en hipertensos, en comparación con jóvenes y normotensos. En general, incrementar la ingesta de fibra en poblaciones occidentales, donde la ingesta suele ser inferior a la aconsejada, puede contribuir a la prevención de la hipertensión (17).

## INGESTA DE SODIO

Múltiples estudios ponen de relieve la existencia de una relación directa entre ingesta de sodio (y relación sodio/potasio) y aumento de la PA (2,18).

El mecanismo responsable es, probablemente, la mayor retención de sodio y fluido en los vasos sanguíneos; como

mecanismo alternativo se ha mencionado una mayor reactividad vascular. Está clara la influencia genética y del resto de los componentes de la dieta (7), pero es indudable que una reducción en la ingesta de sodio se asocia con una disminución de la PA y es una recomendación habitual para pacientes hipertensos (2,7,19) (Tabla I).

Para determinar el efecto de la reducción en la ingesta de sodio a largo plazo, una revisión Cochrane de 34 estudios señaló que una reducción en la excreción urinaria de sodio en 24 h hasta 100 mmol (6 g/día de sal) se asoció con una reducción en la PAS de 5,8 mmHg (2,5 - 9,2,  $p = 0,001$ ) después de ajustar por edad, sexo, grupo étnico y PA inicial (20).

En este sentido, es necesario considerar que la mayor parte de las poblaciones desarrolladas consumen mucho más sodio del conveniente (21-23).

En un estudio realizado en una muestra representativa de adultos españoles se constató que la excreción urinaria de sodio se correspondía con una ingesta de sal de 9,8 g/día, existiendo un 88,2% de individuos con ingestas que superaban los 5 g/día (23). También se constata que la excreción urinaria de sodio se correlaciona con la PAS y PAD ( $r = 0,243$  y  $r = 0,153$ , respectivamente) (23).

En población infantil se comprueba que un 84,5% de los que tienen  $\leq 10$  años presentan ingestas de sal  $> 4$  g/día y que un 66,7% de los que tienen 11 años presentan ingestas de sal  $> 5$  g/día. Por otra parte, también se constata que la excreción urinaria de sodio se correlaciona positivamente con la PAS y PAD ( $r = 0,157$  y  $r = 0,140$ , respectivamente) (21).

Son conocidas las pautas de restricción de sodio para población con hipertensión, pero la reducción a  $< 2.400$  mg/día o incluso a  $< 2.000$  mg/día parece beneficiosa para la población en general y se asocia con menor incidencia de enfermedades cardiovasculares (7,22).

## INGESTA DE POTASIO

Algunos estudios sugieren que el sodio no es el principal condicionante de la PA, sino que actúa en conexión con otros minerales. De hecho, el incremento en la PA inducido por el sodio puede potenciarse por una baja ingesta de calcio y potasio, y también por un aumento en el peso corporal (7) (Tabla I).

Geleijnse y cols. (24) examinaron 27 estudios randomizados de seguimiento de  $\geq 2$  semanas, incluyendo individuos hipertensos y no hipertensos, y observaron que suplementando con 44 mmol/día de potasio (1.716 mg/día) se producía una reducción en la PAS/PAD de 2,42/1,57 mmHg. Reducción que fue algo superior en individuos hipertensos (3,51/2,51 mmHg).

Las investigaciones realizadas han llevado a recomendar un incremento en la ingesta de potasio de hasta 4.700 mg/día para la prevención y control de la HTA. Para lograr este objetivo, la población debe ser animada a incrementar el consumo de cereales de grano completo, frutas, verduras y lácteos bajos en grasa (4,7).

## INGESTA DE CALCIO

Diversos estudios encuentran una asociación inversa entre ingesta de calcio y cifras de PA, especialmente evidente en personas con baja ingesta del mineral (18,25). El efecto es mayor en relación con el incremento en la PAS asociado a la edad y cuando el calcio viene de lácteos (14), por lo que puede haber otros factores implicados en la acción observada (7) (Tabla I).

Una ingesta moderada de sodio ( $< 2.400$  mg/día) en combinación con una ingesta de calcio de más de 800 mg/día reduce el riesgo de sufrir HTA en aproximadamente un 52%. Por otra parte, los individuos con hipertensión bien controlada tienen significativamente mayor ingesta de calcio que los no controlados (18).

Pese a la existencia de resultados contradictorios en diferentes estudios, parece razonable para la salud pública tomar cantidades de calcio similares a las recomendadas para lograr un beneficio en la salud ósea y cardiovascular (7). Estas ingestas recomendadas no se alcanzan en el 78% de los adultos (26) y en el 76,7% de los niños españoles (27).

## INGESTA DE MAGNESIO

En un estudio realizado con 5.511 participantes (28-75 años), sin HTA y seguidos durante 7,6 años, se comprobó que su excreción urinaria de magnesio se relacionaba inversamente con el riesgo de hipertensión en todo el rango de ingesta observado (28).

En otros estudios no se encuentra esta asociación, pero en algunos casos se señala que el beneficio se observa solo cuando la ingesta de magnesio es insuficiente (29), por lo que parece razonable intentar cubrir las ingestas recomendadas.

## OTROS NUTRIENTES

Los desequilibrios en el aporte de zinc, cobre y manganeso también afectan a los valores de PA y están relacionados con la hipertensión (7). Por otra parte, se ha constatado la existencia de una asociación inversa entre las cifras séricas de vitamina D y la PA, por lo que mejorar la situación en esta vitamina, frecuentemente inadecuada, parece deseable (30).

## DIETA GLOBAL

Teniendo en cuenta la importancia de luchar contra la hipertensión, se desarrolló la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), basada en aumentar el consumo de frutas, vegetales, lácteos pobres en grasa, cereales de grano entero, nueces, legumbres y semillas, con bajo consumo de carne, sodio, azúcar añadida y grasa saturada. La dieta DASH tiene muchos puntos de conexión con la dieta mediterránea, y ha dado resultados favorables en el control de la PA (2,6,31) (Tabla I).

También debemos considerar que la implementación simultánea de varias pautas (reducción de peso, de sodio y alcohol, aumento de la actividad, seguimiento de la dieta DASH) puede tener un beneficio superior que el derivado del seguimiento de una sola medida (6,8).

Para analizar el efecto de la agregación de varias medidas de control de la PA, Gay y cols. (19) realizaron un metaanálisis considerando los resultados de 24 estudios con 23.858 participantes y concluyeron que el seguimiento de la dieta DASH era lo que proporcionaba los mejores resultados en la disminución de la PAS y PAD. La dieta baja en sodio o en calorías, baja en sodio y alta en potasio, o baja en sodio y en calorías, también llevaron a reducciones significativas en la PAS y PAD, mientras que el seguimiento de un patrón de dieta mediterránea llevó a una reducción en PAS, pero no en la PAD. Los análisis de diversos subgrupos mostraron importantes variaciones en la efectividad de las pautas en función de la duración, tiempo y datos demográficos de los participantes, etc., lo que tiene importantes implicaciones desde el punto de vista clínico y de salud pública (19).

Según indican Chobanian y cols. (4), los factores con más impacto en la reducción de las cifras de PA (Tabla II) no son siempre los más seguidos o recomendados, siendo el seguimiento de la dieta DASH y el control de peso las que más ayudan en el control de la PA.

## CAPACIDAD ANTIOXIDANTE DE LA DIETA

Algunos estudios señalan que los pacientes hipertensos tienen alterados los mecanismos de defensa antioxidante, por ello un

**Tabla II.** Reducción en las cifras de presión arterial por seguimiento de varios tipos de intervención

Modificación	Reducción aproximada en las cifras de presión arterial sistólica (rango observado)
Reducción de peso	5-20 mmHg / 10 kg de peso perdido
Seguimiento de dieta DASH	8-14 mmHg
Aumento en actividad física	4-9 mmHg
Reducción en la ingesta de sodio	2-8 mmHg
Moderación en consumo de alcohol	2-4 mmHg

aporte adecuado de antioxidantes puede ser importante en la lucha contra la HTA.

En un estudio realizado en niños, valorando la capacidad antioxidante de la dieta (CAD), se comprobó que los escolares con cifras de PA normales tienen una CAD significativamente superior a la de escolares con prehipertensión arterial (PHTA) y con HTA (Fig. 1). También se comprobó que una mejor CAD disminuye el riesgo de presentar PHTA y HTA debido, probablemente, al mayor suministro de antioxidantes al organismo, impidiendo la adhesión de LDL a la pared vascular (32).

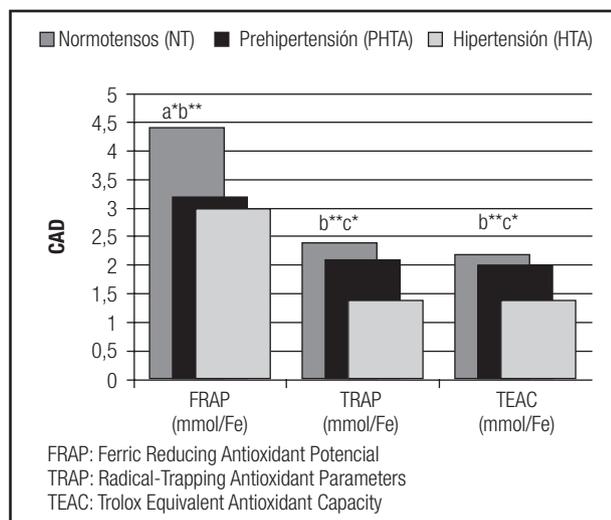
## CONSIDERACIONES FINALES

La HTA es un problema grave, de prevalencia creciente, infra-diagnosticado y, con frecuencia, mal controlado. Diversos factores relacionados con la nutrición y el estilo de vida pueden jugar un importante papel en su control. Aunque las pautas más conocidas y seguidas son la restricción en la ingesta de sodio, el control de peso y la moderación en el consumo de alcohol, conviene destacar que la mejora de la dieta (aumento en el consumo de cereales,

verduras, frutas...) y la actividad física parecen tener un gran impacto en el control de las cifras de PA. Asimismo, un menor consumo de grasa saturada (con aumento de AGM y omega-3), el aporte adecuado de calcio, magnesio, proteínas, vitamina D y fibra, y la mejora de la capacidad antioxidante de la dieta pueden tener gran importancia en la lucha contra el problema. Teniendo en cuenta que la dieta media española no alcanza los aportes aconsejados para muchos de los nutrientes mencionados como favorables en el control de la PA (33), una aproximación de la dieta al ideal teórico puede ser de gran ayuda en la lucha contra este problema, que tiene gran impacto sanitario.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lacruz ME, Kluttig A, Hartwig S, Löer M, Tiller D, Greiser KH, et al. Prevalence and Incidence of Hypertension in the General Adult Population: Results of the CARLA-Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(22):e952.
- Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, Neale EP, Batterham MJ. Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr* 2016;7(1):76-89.
- Vega Alonso AT, Lozano Alonso JE, Alamo Sanz R, Lleras Muñoz S. Estudio del Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Castilla y León. [Prevalence of hypertension in the population of Castile-Leon (Spain)]. *Gac Sanit* 2008;22(4):330-6.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
- Suter PM, Sierro C, Vetter W. Nutritional factors in the control of blood pressure and hypertension. *Nutr Clin Care* 2002;5(1):9-19.
- Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289(16):2083-93.
- Lin PH, Batch BC, Svetkey LP. Nutrition, Lifestyle, and Hypertension. In: *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease, Third Edition*. Academic Press. Elsevier; 2013. p. 569-95.
- Stamler J, Liu K, Ruth KJ, Pryer J, Greenland P. Eight-year blood pressure change in middle-aged men: relationship to multiple nutrients. *Hypertension* 2002;39(5):1000-6.
- Mandai N, Akazawa K, Hara N, Ide Y, Ide K, Dazai U, et al. Body Weight Reduction Results in Favorable Changes in Blood Pressure, Serum Lipids, and Blood Sugar in Middle-Aged Japanese Persons: A 5-Year Interval Observational Study of 26,824 Cases. *Glob J Health Sci* 2015;7(5):159-70.
- Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER 3rd, et al; OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294(19):2455-64.

**Figura 1.**

Capacidad antioxidante de la dieta (CAD) de escolares españoles. Diferencias en función de sus cifras de presión arterial.

11. Jain AP, Aggarwal KK, Zhang PY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(3):441-5.
12. Blumfield ML, Nowson C, Hure AJ, Smith R, Simpson SJ, Raubenheimer D, et al. Lower Protein-to-Carbohydrate Ratio in Maternal Diet is Associated with Higher Childhood Systolic Blood Pressure up to Age Four Years. *Nutrients* 2015;7(5):3078-93.
13. Bhat ZF, Kumar S, Bhat HF. Antihypertensive peptides of animal origin: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015 May 5:0.
14. Wang H, Fox CS, Troy LM, Mckeown NM, Jacques PF. Longitudinal association of dairy consumption with the changes in blood pressure and the risk of incident hypertension: the Framingham Heart Study. *Br J Nutr* 2015;114(11):1887-99.
15. Rangan AM, Flood VL, Denyer G, et al. The effect of dairy consumption on blood pressure in mid-childhood: CAPS cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:652-7.
16. Bermúdez V, Martínez MS, Chávez-Castillo O, Olivar LC, Morillo J, Mejías JC, et al. Relationship between alcohol consumption and components of the metabolic syndrome in adult population from Maracaibo City, Venezuela. *Adv Prev Med* 2015;2015:352547.
17. Streppel MT, Arends LR, van 't Veer P, Grobbee DE, Geleijnse JM. Dietary fiber and blood pressure: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2005;165(2):150-6.
18. Schröder H, Schmelz E, Marrugat J. Relationship between diet and blood pressure in a representative Mediterranean population. *Eur J Nutr* 2002;41(4):161-7.
19. Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK. Effects of different dietary interventions on blood pressure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2016;67(4):733-9.
20. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2013;3:346:f1325.
21. Aparicio A, Rodríguez-Rodríguez E, Cuadrado-Soto E, Navia B, López-Sobaler AM, Ortega RM. Estimation of salt intake assessed by urinary excretion of sodium over 24 h in Spanish subjects aged 7-11 years. *Eur J Nutr* 2015 Oct 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26482149.
22. OMS. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of the Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series n° 916. Geneva: World Health Organization; 2003.
23. Ortega RM, López-Sobaler AM, Ballesteros JM, Pérez-Farinós N, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, et al. Estimation of salt intake by 24 h urinary sodium excretion in a representative sample of Spanish adults. *Br J Nutr* 2011;105(5):787-94.
24. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003;17(7):471-80.
25. Reid IR, Ames R, Mason B, Bolland MJ, Bacon CJ, Reid HE, et al. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91(1):131-9.
26. Estaire P, González-Rodríguez L, López-Sobaler AM, Ortega RM. Food sources and intake of calcium in a representative sample of Spanish adults. *Food & Nutrition Sciences* 2012;3:1269-76.
27. Ortega RM, López-Sobaler AM, Jiménez AI, Navia B, Ruiz-Roso B, Rodríguez-Rodríguez E, et al. Ingesta y fuentes de calcio en una muestra representativa de escolares españoles. *Nutr Hosp* 2012;27(3):703-11.
28. Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, Kootstra-Ros JE, Feskens EJ, Geleijnse JM, et al; PREVENT Study Group. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension* 2013;61(6):1161-7.
29. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Cook JV, Beyer FR, Ford GA, et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004640.
30. Jiménez AI, Aparicio A, Aguilar E, Andrés P, Ortega RM. Situación en vitamina D en escolares y asociación con sus cifras de presión arterial. *Nutr Clin* 2013;33(Supl.1):S138.
31. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:1253-61.
32. López-Plaza B, Aparicio A, Jiménez AI, Estaire P, López-Sobaler AM, Ortega RM. La capacidad antioxidante total de la dieta disminuye el riesgo de presentar prehipertensión e hipertensión arterial en escolares. *Nutr Clin* 2011;31(Supl.1):S77-S78.
33. Ortega RM, Jiménez AI, Perea JM, Navia B. Desequilibrios nutricionales en la dieta media española; barreras en la mejora. *Nutr Hosp* 2014;30(2):29-35.

## Aspectos terapéuticos de la dieta en la hipertensión arterial

**D. DE LUIS ROMÁN\*, R. ALLER\*\*, J. BUSTAMANTE BUSTAMANTE\*\*\***

\*Unidad de apoyo a la investigación, Hospital Universitario del Río Ortega (Valladolid)

\*\*Instituto de Endocrinología y Nutrición Clínica y \*\*\*Departamento de Medicina. Facultad de Medicina de Valladolid

**RESUMEN:** La Organización Mundial de la Salud y el Comité de Expertos Americanos (Joint National Comité on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) han definido la hipertensión arterial (HTA) como la elevación de la presión arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg o más, y de la presión arterial diastólica de 90 mmHg o más. Según los trabajos realizados en población de edad superior a los 20 años, la prevalencia de HTA oscila entre el 20 y el 30%. La posible relación entre la dieta, la HTA y la enfermedad cardiovascular ha sido objeto de diferentes trabajos. La disminución en la ingesta de sodio en la dieta es una de las primeras medidas terapéuticas que ha demostrado su utilidad en la disminución de las cifras de tensión arterial. Teniendo en cuenta que un elevado porcentaje de pacientes hipertensos son obesos, la reducción de peso con dietas hipocalóricas también se ha demostrado como una opción

terapéutica. Probablemente el abordaje dietético más complejo se ha realizado mediante la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Esta aproximación se caracteriza por una dieta rica en frutas, vegetales y lácteos descremados, que incluye cereales, pollo, pescado y nueces, y que contiene pequeñas cantidades de carnes rojas, dulces y bebidas azucaradas, disminuyendo sustancialmente la presión arterial en personas hipertensas y aquéllas sin hipertensión. No obstante existen otros aspectos de la dieta como el aporte calórico, el porcentaje y tipo de grasa, así como el aporte de micronutrientes que han demostrado su influencia sobre el control tensional. A pesar del alto nivel de conocimientos existentes, la tendencia dietética de la población general es a alejarse de estas recomendaciones nutricionales, siendo necesarios nuevos esfuerzos desde las Instituciones Públicas y Sociedades Científicas.

**nefro Plus 2008; 1(1)39-46**

**PALABRAS CLAVES:** dieta, hipertensión arterial, tratamiento.

Correspondencia: Daniel de Luis Román. C/Perales 16 (urb. Las Aceñas). Valladolid 47130 • [dadluis@yahoo.es](mailto:dadluis@yahoo.es)

**CRITERIOS DE LA REVISIÓN:** Términos claves (MESH) en PubMed desde el 2000 hasta la fecha actual (“hipertensión arterial y dieta”, “hipertensión arterial y dietoterapia”, “hipertensión arterial y nutrición”).

### Introducción

Las definiciones de la hipertensión arterial (HTA) son múltiples, no obstante los grupos de trabajo de la Organización Mundial de la Salud y el Comité de Expertos Americanos (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) han definido la HTA como “la elevación de la presión arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg o más, y de la presión arterial diastólica de 90 mmHg o más”. En la regulación de la presión arterial interviene el sistema nervioso simpático, el riñón y diversos sistemas hormo-

nales (1-2), además la ingesta dietética a través de la composición de la dieta también influye en los niveles de tensión arterial.

A pesar de las múltiples etiologías que se han relacionado con la HTA, hasta un 95% de las hipertensiones no tienen causa justificada, son las llamadas hipertensiones esenciales. La Hipertensión Arterial tiene una distribución mundial, atendiendo a factores de índole económicos, sociales, culturales, ambientales, étnicos y higiénico-dietéticos. La frecuencia de la misma aumenta con la edad, demostrándose que después de los 50 años casi el 50 % de la población la padece (3). En nues-

tro país, la HTA es un grave problema de salud por el alto riesgo cardiovascular que conlleva y por su elevada prevalencia. Según los trabajos realizados en población de edad superior a los 20 años, con un punto de corte de tensión arterial superior a 140/90 mmHg, la prevalencia de HTA oscila entre el 20 y el 30%. Esta prevalencia aumenta con la edad, calculándose que alrededor del 50% de los adultos de más de 60 años padecen HTA (4). Sin embargo no estamos sólo ante una patología del adulto o del anciano sino también del niño. En el estudio RICARDIN (Riesgo Cardiovascular en la Infancia) (5), con más de 10000 niños y adolescentes evaluados, la prevalencia en esta edad de la HTA se sitúa en torno a un 3%.

Ante este panorama de dimensiones pandémicas, los tratamientos farmacológicos suponen grandes costes directos para los Sistemas Públicos de Salud, por ello las medidas no farmacológicas son cada vez más importantes en el tratamiento integral de estos pacientes, incluyendo la reducción de peso, el ejercicio físico, la disminución de ingesta de alcohol, tabaco y café, aumento de consumo de calcio, magnesio, potasio y fibra, así como las dietas pobres en grasas y la restricción de sal (6). Debemos tener en cuenta que gran parte de los fármacos que se utilizan para el tratamiento de la hipertensión no están aprobados en la infancia, siendo en este grupo de gran interés las medidas higiénico-dietéticas.

Desde el punto de vista de la dietoterapia, existen una serie de nutrientes que han demostrado su relación con los controles de presión arterial, entre ellos tenemos el sodio, potasio, magnesio, lípidos, así como la energía total ingerida. A continuación revisaremos el papel de estos nutrientes en el control de la presión arterial.

## Sodio en la dieta y Tensión arterial

El cloruro sódico es uno de los elementos más abundantes en la Tierra, en cambio, en nuestro organismo representa sólo un 0,10-0,15%. Las necesidades de cloruro sódico de todos los individuos son muy variables ya que estas dependen de factores como el clima, el trabajo físico desarrollado, sudoración, temperatura corporal, etc. No obstante las Agencias Internacionales recomiendan para un adulto 1 gramo de sal al día, lo que equivale a 400 mg de sodio. La Organización Mundial de la Salud aconseja que el consumo de sal no sea superior a 6 gramos diarios y en los países Occidentales los consumos diarios pueden llegar a 10-20 g/día.

La posible relación entre la ingesta de sal, la HTA y la enfermedad cardiovascular ha sido objeto de diferentes trabajos (7). Uno de los primeros indicios que soportaba la teoría "nivel de ingesta de sodio se relaciona con el nivel de presión arterial", lo constituyó la observación, en la cual las comunidades que conservaban un estilo de vida tribal y sin contactos con la cultura occidental, la presión arterial era muy baja y no se incrementa-

ba con la edad (8). También los primeros datos surgieron de los estudios de intervención existentes hasta la fecha, los cuales mostraban como la restricción del consumo de sal (9) (sodio de 50 mmol/24h durante menos de 5 semanas) producía una reducción de la presión arterial sistólica (TAS) en 5 mmHg en normotensos y en 7 mmHg en hipertensos.

En otro trabajo posterior (10), se obtiene tras la reducción de la ingesta de sal una reducción media de 129 mmol/24 h en la excreción urinaria de sodio, con un descenso medio de la presión arterial (PA) de 4,5/2,3 mmHg. He J et al (11) estudiaron en un ensayo aleatorio y cruzado un total de 112 sujetos. Sus resultados demostraron que una modesta reducción en la ingesta de sal, desde 12 a 6 gramos al día, disminuía la PAS hasta en 10 mmHg.

El mayor estudio epidemiológico internacional que ha intentado arrojar luz en esta área es el INTERSALT (12). En este trabajo participaron 52 centros de 32 países. A cada participante se le realizó una encuesta de antecedentes, hábitos, fármacos, educación recibida, clase social y cambios recientes en la dieta. El análisis final se realizó sobre 10079 participantes. Se detectó que una variación de 100 mmol en la ingesta de sodio modifica la tensión arterial sistólica 2,2 mmHg, mientras que el efecto sobre la presión diastólica es menos importante. Al analizar los resultados se encontró una relación positiva y significativa entre la ingesta de sodio y la pendiente de elevación de la presión sistólica con la edad. Los autores concluyeron que aunque pudiera parecer que la asociación entre sodio y tensión arterial es marginal, la extrapolación a la población general de los resultados obtenidos, demuestra que la reducción de la ingesta de sodio podría conllevar un ahorro considerable de vidas a causa de la reducción de la mortalidad cardiovascular. Más recientemente se ha vuelto a demostrar en un estudio comunitario como la reducción en la ingesta de sal como medida aislada muestra reducciones en la presión sistólica de 2,5 mmHg y en la presión diastólica de 3,9 mmHg, asociándose con reducciones en la eliminación de sodio de 100 mmol/día a 50 mmol/día (13).

En el año 2007, Cook et al (14) en un ambicioso diseño para evaluar el efecto de la restricción de sodio en la dieta sobre los eventos cardiovasculares, reunieron en el mismo análisis los datos de los estudios TOHP I (trials of hipertensión prevention phase I) y TOPH II (trials of hipertensión prevention phase II). En el primer trabajo se consiguió una disminución de sodio de 44 mmol/24hs y en el segundo de 33 mmol/24 hs. La reducción de eventos cardiovasculares en los grupos de intervención fue de 25% con un riesgo relativo de 0,75 (0,57-0,99), lamentablemente la publicación original no muestra la reducción en los niveles de tensión arterial, sin embargo uno de los mecanismos implicados en estos beneficios cardiovasculares es la reducción de esta variable.

Como hemos podido revisar los efectos de la reducción del sodio son muy importantes a la hora de plantearse intervenciones dietéticas directas sobre pacientes con hipertensión. No obstante, podríamos preguntarnos si ¿deberíamos plantearnos realizar estas intervenciones en la infancia?. El traba-

jo de Geleijnse (15) así lo indica. En este trabajo tras el seguimiento durante 15 años de niños que recibieron preparados infantiles bajas en sodio durante los primeros seis meses de vida, en su adolescencia los valores de tensión arterial fueron inferiores que los niños que recibieron fórmulas convencionales. Se han manejado varias hipótesis para explicar estos hallazgos, desde una reprogramación del control tensional en la infancia al recibir una baja carga de sodio, hasta un posible efecto directo en las estructuras cardíacas y vasculares de los niños que reciben este tipo de fórmulas.

### Control del peso corporal

No obstante la aproximación al tratamiento dietético no puede centrarse solo desde un punto de vista de un único nutriente, la situación es más compleja (FIGURA 1). Es necesario contextualizar a la mayor parte de los pacientes en el área del síndrome metabólico, por ello otras aproximaciones higiénico-dietéticas, junto a la reducción de la ingesta de sal, permiten mejorar la tensión arterial de nuestros pacientes. Por ejemplo, la reducción del peso corporal permite obtener beneficios adicionales en el tratamiento de la hipertensión arterial. No debemos olvidar que el riesgo de desarrollar HTA es dos a seis veces más alto en individuos con sobrepeso que en personas de peso normal (16). Así en el estudio de Framingham, se observó que la prevalencia de HTA en obesos es el doble que en normopesos y un aumento en el peso relativo de 10% produjo un incremento en la tensión arterial de 7 mmHg.

La obesidad central (androide), expresada en términos clínicos como aquella que se presenta en mujeres con un perímetro de cintura mayor a 85 cm y en varones mayor a 98 cm, es la que más se relaciona con la HTA y se acompaña de otros factores de riesgo cardiovascular (17).

No es preciso alcanzar un peso ideal tras la instauración de una dieta hipocalórica, esta demostrado que pérdidas que oscilan entre un 5-10% del peso inicial conllevan beneficios metabólicos para el paciente. Esta medida es muy importante en el control y manejo del paciente hipertenso, ya que alcanzando un peso adecuado se podría llegar a reducir o incluso suprimir el tratamiento farmacológico para el control de la tensión arterial (18).

Dentro de las posibles modificaciones en la distribución de macronutrientes que podemos realizar para prescribir una dieta hipocalórica, una de las más evaluadas es la disminución de las grasas saturadas (grasas animales y de algunos vegetales como palma y coco) y el incremento de las grasas poliinsaturadas (grasas de semillas-omega 6 y de pescados-omega 3). La reducción del consumo de grasa saturada se asocia a un descenso en los niveles tensionales, mientras que el mayor consumo de ácidos grasos poliinsaturados se ha relacionado con el mismo efecto favorable.

Estos resultados son congruentes con los bajos niveles de presión arterial que presentan los sujetos que realizan una dieta vegetariana, ya que tiende a ser más rica en ácidos grasos poliinsaturados y más baja en grasas totales, ácidos grasos saturados y colesterol (19).

En la actualidad algunos estudios de intervención en población hipertensa han demostrado como dosis altas de aceites de pescado (rica en ácidos grasos omega-3) reducen la presión arterial en varones con HTA leve (20-21). El problema de estos datos es su extrapolación a la práctica clínica, ya que las cantidades eficaces de ácidos omega-3 necesarias para disminuir la presión arterial no son fáciles de ingerir en forma de pescados naturales, y su administración en cápsulas con aceite de pescado no ha sido aprobada por las agencias sanitarias, no estando exenta de efectos secundarios con una no muy buena tolerancia digestiva.

Otra de las grasas que podemos manipular en la dieta son las grasas monoinsaturadas. Una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados (ácido oleico) produce una disminución de los niveles de presión arterial en pacientes con hipertensión esencial (22).

A pesar de todos los datos positivos analizados en los párrafos anteriores, las modificaciones en el aporte de grasa de las dietas hipocalóricas como opción terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial, no esta exenta de datos contradictorios. Así dos estudios de cohorte amplios en profesionales de la salud del sexo masculino y en enfermeras, no han conseguido demostrar ninguna relación ni con el contenido de grasa total ingerido ni con la composición de ácidos grasos específicos y los niveles de tensión arterial (23-24).

En el contexto del tratamiento dietético del paciente hipertenso, es necesario recordar que la pérdida de peso secundaria a las dietas hipocalóricas se ve reforzada y permite mantener los efectos a más largo plazo cuando se desarrolla junto a un programa estructurado de ejercicio aeróbico. Los estudios de intervención han demostrado que la realización de actividad física produce un descenso en la tensión arterial sistólica y diastólica de aproximadamente 6-8 mmHg. Los

Fig. 1 Modificaciones dietéticas útiles en la hipertensión arterial



sujetos sedentarios tienen hasta casi un 50% de posibilidades de desarrollar HTA (25-26).

El último trabajo que revisa el efecto de la pérdida de peso sobre la presión arterial es el metanálisis de Horvath (27). En este trabajo se demuestra como la reducción de peso con dietas disminuye los niveles de presión arterial sistólica 6,3 mmHg y la presión arterial diastólica 4,3 mmHg. Estos beneficios también se detectan en pacientes que pierden peso con orlistat, aunque de manera inferior que con la dieta (disminución de presión arterial sistólica 2,5 mmHg y diastólica 2 mmHg).

### Dieta especial para el paciente hipertenso

Como hemos podido revisar previamente, no existe una única aproximación dietética para la prevención y tratamiento de la hipertensión arterial. Por ello las Agencias Internacionales intentan diversificar las recomendaciones, así el National High Blood Pressure Education Program, aboga por la modificación de cuatro factores higiénico-dietéticos para la prevención primaria y el control de la hipertensión arterial: sobrepeso, consumo de sal, consumo de alcohol y sedentarismo.

Los dos trabajos más completos en esta visión multifactorial de la dieta sobre la presión arterial son "Trial of Hypertension Prevention" (28) y el estudio DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (29), demostrando que las intervenciones nutricionales previenen la HTA o disminuyen los niveles de tensión arterial en pacientes hipertensos.

La iniciativa más interesante fue la realizada con el modelo DASH. Los investigadores del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre de EEUU (National Heart, Lung and Blood Institute – NHLBI), llevaron a cabo dos trabajos. En el pri-

mero denominado DASH se demostró que los niveles de presión arterial disminuían con una dieta baja en lípidos (grasas saturadas), colesterol y contenido total de grasa, y que se basaba fundamentalmente en la ingesta de frutas, verduras y lácteos con bajo contenido en grasas (desnatados o semidesnatados). Desde un punto de vista nutricional, como podemos observar (TABLA 1), es una dieta especialmente rica en magnesio, calcio y potasio, así como en proteínas y fibra.

En este trabajo se incluyeron a 459 adultos (27% diagnosticados de HTA), y se compararon 3 tipos de dieta distintos, que contenían unos 3 g de sodio al día. Una dieta típicamente americana (hipercalórica y rica en grasas sobretodo de tipo saturado), una dieta como la anterior pero enriquecida en frutas y verduras, y el plan de alimentación "DASH". Los resultados fueron claramente significativos, la dieta "DASH" y la rica en frutas y verduras consiguieron disminuir los niveles de presión arterial. No obstante la dieta tipo "DASH" obtuvo los mejores resultados, especialmente en el grupo de pacientes con hipertensión. Cabe reseñar que los beneficios tensionales se obtuvieron ya a las dos primeras semanas de iniciar la dieta.

En el segundo trabajo de este grupo, denominado "DASH-sodio" (30), se realizó un diseño donde se disminuía el aporte de sodio de las tres dietas anteriores, analizando el efecto adicional que se producía en los niveles de tensión arterial. En este nuevo trabajo se incluyeron 412 sujetos (41% hipertensos), que se asignaron de forma randomizada a cada una de las 3 dietas y posteriormente sufrieron restricciones durante un mes a cada uno de los niveles de sodio que se establecieron; 3300mg/día (el consumo de mayoría de la población americana), 2400mg/día y 1500mg/día. Los resultados de este trabajo demostraron que la reducción de sodio en la dieta disminuye la presión arterial en cualquiera de las tres dietas.

**Tabla 1 DIETA DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)**

GRUPO DE ALIMENTOS	PORCIONES DIARIAS	EQUIVALENCIAS	FUENTES
Cereales	7-8	1 rebanada pan ½ taza cereal seco ½ taza arroz, pasta o cereal	Pan de trigo entero, cereales, sémola, harina de avena
Verduras	4-5	1 taza verdura cruda ½ taza verd. cocida 180 ml caldo	Tomates, patatas, zanahorias, col, calabaza, espinaca, alcachofa.
Frutas	4-5	180 ml de zumo 1 fruta mediana ¼ taza fruta seca ¼ taza fruta fresca, congelada o enlatada.	Plátanos, naranjas, dátiles, melones, uva, mangos, duraznos, piña, fresas.
Lácteos	2-3	240 ml leche 1 yogurt 42 g de queso	Leche descremada, Yogurt sin grasa, queso sin grasa
Carnes, aves y pescados	≤ 2	84 g de carne cocida, aves de corral o pescado.	Carnes magras, eliminar grasa visible, asar, hornear o hervir, retirar la piel del pollo.
Legumbres y frutos secos	1-2	42 g o 1/3 taza o 2 cuch. Semillas ½ taza legumbres cocidas	Almendras, avellanas, nueces, cacahuetes, semillas de girasol, habas, lentejas

En cualquier nivel de sodio la mayor reducción se consiguió con la dieta DASH, y por supuesto el mejor resultado sobre el descenso tensional se consiguió con el plan de alimentación DASH y la ingesta de sólo 1500 mg de sodio al día.

Si analizamos los resultados, la reducción de ingesta de sodio disminuye los niveles de presión arterial sistólica 4,6 mmHg, y la dieta DASH 1,7 mmHg. Por tanto uniendo las dos medidas se lograría disminuir la TA sistólica 7,1 mmHg en normotensos y 11,5 en hipertensos. A pesar de estos datos tan espectaculares, sigue existiendo controversia con respecto a la eficacia de la disminución de la tensión arterial al disminuir la ingesta de sal. Por ejemplo, Suárez Fernández et al. (31) tras revisar varios estudios, hacen hincapié en el término de sal sensibilidad, que hace referencia a la característica de algunos individuos para incrementar sus niveles de tensión arterial tras una sobrecarga salina. Previamente, ya se había definido como sal sensibles a los sujetos que incrementaban en más de un 10% sus niveles de presión arterial al pasar de una dieta pobre en sal (9 mmol/24 horas) a una rica en sal (249 mmol/24 horas) (32). Por tanto si tenemos en cuenta que no más del 40% de los hipertensos son sal sensibles, nos podríamos plantear si justifica esto el limitar la ingesta de sal en todos los hipertensos debido, a pesar de su facilidad y economía, la dificultad e interferencia con los gustos alimentarios personales y la calidad de vida que ello supone. Por ello algunos autores recomiendan que la restricción de sal debe quedar como una recomendación y priorizar otras medidas como la reducción de peso, el aumento de ejercicio y una dieta cardiosaludable (33).

En esta misma corriente de opinión, un metaanálisis (34) en el que se analizaban los efectos de la restricción de sodio en los niveles de tensión arterial, renina, aldosterona, catecolaminas, colesterol y triglicéridos mostró un incremento de niveles de renina y aldosterona, los cuales fueron proporcionales al descenso de ingesta de sodio y descenso de peso, con un aumento de noradrenalina, colesterol total y LDL colesterol. La adrenalina, triglicéridos y HDL-colesterol no sufrieron modificaciones. El metaanálisis finalmente no apoyó la reducción de sodio como tratamiento, dejando la posibilidad de ser empleado como apoyo al tratamiento en el contexto de otras medidas dietéticas. Los ensayos clínicos realizados en pacientes con prehipertensión, han demostrado una reducción modesta en la hipertensión arterial al reducir la ingesta de sodio (35). Así mismo, los estudios epidemiológicos, aunque han demostrado la relación de la ingesta de sodio en los niveles de presión arterial, también han demostrado la relación de esta con otras variables dietéticas como la ingesta total de grasa, el consumo total de energía y el consumo de alcohol (36-37).

### Aplicación práctica a los pacientes

A pesar de lo previamente señalado y teniendo en cuenta los datos existentes en la literatura, proponemos que se siga incluyendo la restricción dietética de sodio como una de las reco-

mendaciones terapéuticas dietéticas en los pacientes con hipertensión arterial. A la hora de realizar esta recomendación en la consulta a nuestros pacientes, tenemos que tener en cuenta que el sodio es aportado en la dieta por tres fuentes: la sal añadida al cocinar o aliñar, el sodio contenido en los alimentos y el agua que consumimos. La principal fuente de sodio de la dieta europea es la sal de mesa. Lo que habitualmente se consume en una dieta normal son unos 9 g de sal, y en algunas zonas el consumo supera incluso los 20 g de sal al día. Pero a la hora de realizar recomendaciones nutricionales, es necesario tener en cuenta que el sodio se utiliza en infinidad de alimentos como conservante, por ejemplo, los alimentos enlatados, embutidos y precocinados. Siendo importante leer el etiquetado de los alimentos, ya que pueden contener sodio en forma de: bicarbonato, fosfato disódico, glutamato monosódico, alginato de sodio, hidróxido de sodio, etc.

Actualmente existen en el mercado infinidad de productos etiquetados como “bajo contenido en sal”, por ello es necesario educar al paciente que precisa seguir una dieta estricta en sodio a leer el etiquetado de los productos, teniendo en cuenta el significado de los diferentes términos que pueden poseer esos alimentos:

- Sin sal / sin sodio: menos de 5 mg por ración.
- Muy bajo en sodio: 35 mg o menos de sodio por ración.
- Bajo en sodio: 140 mg o menos de sodio por ración.
- Reducido en sodio: 25% menos de sodio que la versión del alimento con sal.
- “Light” en sodio: 50% menos que la versión del alimento con sal.
- Sin sal añadida: no se ha añadido sal durante el procesamiento del alimento.

Respecto al contenido de sodio de los propios alimentos, los más ricos son los de origen animal (carne, huevos y lácteos), y los alimentos precocinados. Por otra parte algunos alimentos que pueden parecer bajos en sodio, son todo lo contrario. Por ejemplo; las bebidas gaseosas contienen sodio como conservante, las clasificadas como dietéticas contienen sacarina sódica y/o ciclamato sódico, por ello debe limitarse su consumo (TABLA 2). El agua que bebemos también puede contener cantidades importantes de sodio. El 10% del sodio ingerido proviene del agua consumida. Existen aguas hiposódicas con un contenido en sodio de menos de 20 mg/l. Por ello los pacientes con dieta hiposódica estricta deben consumir agua con una cantidad de sodio inferior a 50 mg/l.

Es necesario tener en cuenta que no solo debemos incidir en la restricción de sodio, sino también en el resto de posibilidades higiénico dietéticas del paciente hipertenso. Un buen modelo a seguir es la dieta DASH (TABLA 1) que contiene frutas, vegetales y lácteos descremados, que incluye granos enteros, pollo, pescado y nueces, y que contiene pequeñas cantidades de carnes rojas, dulces y

Fig. 2 Bases dietéticas para un paciente hipertenso



bebidas azucaradas. Sin olvidar la realización de ejercicio aeróbico, la moderación en el consumo de alcohol, el mantenimiento de un peso corporal adecuado con diferentes dietas hipocalóricas individualizando la dieta en cada paciente, así como un correcto aporte de potasio y calcio con la dieta (FIGURA 2).

### Conclusiones

La hipertensión arterial es una patología con dimensiones pandémicas que aumenta a medida que aumenta la edad de los pacientes. Por tanto, es necesario recordar que tanto en la prevención como en el tratamiento de esta enfermedad, la reducción del consumo de sodio es una medida importante, junto a otras modificaciones higiénico dietéticas como son el ejercicio, reducción de peso, consumo adecuado del tipo y la cantidad de grasas, aumento en la ingesta de potasio, magnesio y calcio.

Tabla 2. ALIMENTOS DESACONSEJADOS EN UNA DIETA BAJA EN SODIO PARA UN PACIENTE HIPERTENSO

<b>CARNES</b>	Carnes saladas o ahumadas como beicon, tocino, salchichas, bitufarra, patés, sobrasada, morcilla. Charcutería en general. Precocinados: croquetas, canelones, pizza, lasaña, empanadas. Extractos de carne y pollo.
<b>PESCADOS</b>	Salados o ahumados: salmón y bacalao. Conservas: atún, sardinas, anchoas. Precocinados y congelados: palitos de pescado, empanadas y rebozados. Extractos de pescado.
<b>LÁCTEOS</b>	Quesos curados de toda clase, mantequilla salada.
<b>CEREALES PASTELERÍA TUBÉRCULOS</b>	Pan y bicotes con sal, levadura, polvo para flanes, ganchitos. Cereales integrales, copos de maíz tostados. Patatas fritas, snacks. Precocinados y congelados a base de cereales: pizza. Pastelería industrial o panadería, galletas, repostería.
<b>VERDURAS HORTALIZAS</b>	Conservas, zumos de verduras y hortalizas envasados. Precocinados o congelados listos para freír. Extractos de verduras.
<b>FRUTAS FRUTOS SECOS</b>	Aceitunas. Frutos secos salados: almendras, avellanas, cacahuetes, semillas de girasol, maíz frito, etc. Mantequilla de cacahuete.
<b>VARIOS</b>	Agua mineral con gas. Salsas preparadas, sopas de sobre, alimentos cocinados enlatados. Bicarbonato de sodio, alimentos que contienen glutamato monosódico. Salsas comerciales, mayonesa, ketchup.

Con medidas globales como la reducción del uso de sodio en alimentos industriales, etiquetado de los alimentos, selección de productos con contenido no elevado en sodio y uso de otros saborizantes como por ejemplo las especias, se puede conseguir una alta reducción del nivel de consumo de sodio.

Toda estas medidas dietéticas precisan de un gran esfuerzo por parte de las autoridades sanitarias de campañas de educación nutricional, para modificar los hábitos dietéticos y mantener estas modificaciones en la población general. Lamentablemente hemos podido comprobar este mismo año como aunque los beneficios de una estrategia dietética DASH son superiores a otras estrategias dietéticas incluso en la adolescencia (38-39). En la población general, más allá de campañas y estudios de intervención, la tendencia secular en nuestra alimentación se aleja con el paso de los años del mensaje lanzado con la dieta DASH. ◀

## PUNTOS CLAVE

1. La disminución del sodio en la dieta puede conseguir disminuciones de los niveles de tensión sistólica de 2,5 mmHg y de tensión diastólica de 3,9 mmHg, asociándose con reducciones en la eliminación de sodio de 100 mmol/día a 50 mmol/día. Los resultados son variables dependiendo del tipo de diseño que presente el estudio y del grado de restricción dietética alcanzado.
2. La obesidad central (androide), expresada en términos clínicos como aquella que se presenta en mujeres con un perímetro de cintura mayor a 85 cm y en varones mayor a 98 cm, es la que más se relaciona con la HTA y se acompaña de otros factores de riesgo cardiovascular. Las pérdidas que oscilan entre un 5-10% del peso inicial conllevan beneficios metabólicos para el paciente. La reducción de peso con dietas hipocalóricas pueden disminuir los niveles de tensión arterial sistólica 6,3 mmHg y la tensión arterial diastólica 4,3 mmHg. Las posibles estrategias dietéticas, además de modificar el aporte calórico total pasan por modificar el tipo de grasa, disminuyendo las grasas saturadas y aumentando las poliinsaturadas y monoinsaturadas.
3. La dieta DASH (dieta rica en magnesio, calcio y potasio, así como en proteínas y fibra.) ha demostrado disminuciones de la tensión arterial sistólica 1,7 mmHg. Los efectos hipotensores son adicionales a los obtenidos con la simple restricción de sodio.
4. La principal fuente de sodio de la dieta europea es la sal de mesa. Lo que habitualmente se consume en una dieta normal son unos 9 g de sal, y en algunas zonas el consumo supera incluso los 20 g de sal al día. Pero a la hora de realizar recomendaciones nutricionales, es necesario tener en cuenta que el sodio se utiliza en infinidad de alimentos como conservante, por ejemplo, los alimentos enlatados, embutidos y precocinados.
5. Los pacientes hipertensos requieren desde el punto de vista dietético una aproximación mixta con restricción en la ingesta de sodio y calorías, aumento en la ingesta de calcio, potasio y grasas de calidad (polinsaturadas y monoinsaturadas), moderación en la ingesta de alcohol y realización de ejercicio aeróbico.

## referencias

1. Serrano M. et al. *The metabolic syndrome at the beginning of the XXI century*. M Serrano et al. Editorial Elsevier. Madrid. 2005
  2. Díez J. *Enfermedad vascular e Hipertensión*. Harcourt Brace. Madrid 1997.
  3. Dotres C, Pérez R, Córdovas L, Santin M, Landrove B, Macías I. et al. Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Control de la Hipertensión Arterial. *Rev. Cubana Med General Integral* 1999; 15 (1): 50-53.
  4. Suárez C, Gabriel R. *Epidemiología de la HTA en España*. Cardiovascular Risk Factors 2000; 9: 239-246.
  5. Grupo Cooperativo español para el estudio de los factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia. *Factores de Riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia. Estudio RICARDIN II: valores de referencia*. *An. Esp Pediatr* 1995; 43:5-10.
  6. Pardell H, Armario P, Botey JM, Gasulla, Hernández R, Martínez-Amenos A, A Rocacuscachs A. *Manual de hipertensión arterial*. Ediciones Doyma, S.A. ISBN: 84- 7592-206-6. 1968.
  7. de la Sierra Iserte A. *La restricción salina es una medida de utilidad en la prevención y tratamiento de la hipertensión arterial*. *Hipertensión* 2004;21(6):317-21
  8. 8.- IDEPSA. *Hipertensión y dieta*. Madrid 1990.
  9. Law MR, Frost CD, Wald NJ. *By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III Analysis of data from trials of salt reduction*. *BMJ* 1991; 302: 819-23
  10. Gradual NA, Galloe AM, Garred P. *Effects of sodium restriction on blood pressure, rennin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride: a meta-análisis*. *JAMA* 1998; 279:1383-9
  11. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. *Modest salt reduction lowers pressure in isolated systolic hypertension and combined hypertension*. *Hypertension* 2005; 46: 66-70
  12. INTERSALT Cooperative Research Group. *An international cooperative study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24 hours urinary sodium and potassium excretion*. *Br Med J* 1988:319-28
- (\*) *El mayor trabajo multicéntrico donde se demuestra la relación de directa entre la ingesta de sodio y los niveles tensionales Con un descenso de 2,2 mmHg de tensión arterial al disminuir 100 mmol de sodio.*
13. Cappuccio FP, Kery SM, Micah FB, Plange-Rhule J, eastwood JB. *A community programme to reduce salt intake and blood pressure in Ghana*. *BMC Public Health* 2006; 6:13 17.
  14. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexdore KM et al. *Long term of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow up of the trials of hypertension prevention (TOHP)*. *BMJ* 2007; 334: 885-892.
- (\*) *Metanálisis que analiza los datos de los estudios TOPHI y TOPHII, donde se demuestra que la reducción de 33-44 mmol/l de sodio en la ingesta*

# referencias

*disminuye un 25% de los eventos cardiovasculares.*

15. Geleijnse JM, Hofman A, Witterman JC, Hazebroek AA, Valkenburg HA, Grobbee DE. Long term effect of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 913-917.
16. He J, Whelton P, Appel L, Charleston J, Kiang M. Long-Term Effects of Weight Loss and Dietary Sodium Reduction on Incidence of Hypertension. *Hypertension*. 2000;35:544-549.
17. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-8.
18. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; NIH Publication No.03-5230, National High Blood Pressure Education Program, May 2003.
19. de Luis D, Aller R, Castaño O. Dietas vegetarianas repercusiones sobre la salud. *Rev Clínica Española* 2007; 207: 141-143.
20. Lofgren RP, Wilt TJ, Nichol KL, Crespin L, Pluhar R, Eckfeldt J. The effect of fish oil supplements on blood pressure. *Am J Public Health* 1993;83:267-9.
21. Loria C, Obarzanek E, Ernst N. Chose and Prepare Foods with Less Salt: Dietary Advice for All Americans. *J. Nutr.* 2001; 131:536S-551S.
22. Ruiz-Gutierrez V, Suriana FJ, Guerrero A, Cert AM, Villar J. Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources. *J Hyperten* 1996; 12: 1483-1490
23. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation* 1992;86:1475-84.
24. 24.- Witterman JC, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Sacks FM, Speizer FE, Rosner B, Hennekens CH. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation* 1989; 80: 1320-7.
25. 25.- Feng J. He, Nirmala D. Markandu, Giuseppe A. Sagnella, Hugh E. et al. Plasma Sodium: Ignored and Underestimated. *Hypertension*, 2005; 45: 98-102.
26. National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153: 186.
27. Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzler TW. Long term effects of weight reducing interventions in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2008;168:571-580.
28. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group (TOHP). Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:657-661
29. Apple LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1117-24.
- (\*\*) *El estudio de intervención nutricional que ha demostrado como una estrategia dietética con múltiples modificaciones a nivel de alimentos producen modificaciones en la ingesta de macronutrientes (proteínas y grasas) y micronutrientes (calcio, potasio y magnesio) que mejoran los niveles tensionales.*
30. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al; DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of Diet and Sodium Intake on Blood Pressure: Subgroup Analysis of the DASH-Sodium Trial. *Ann Intern Med.* 2001;135:1019-1028.
- (\*\*) *El estudio de intervención nutricional que continuo el diseño anterior del DASH con diferentes niveles de ingesta de sodio, demostrando la existencia de efectos adicionales con la doble estrategia de dieta DASH y restricción de sodio.*
31. Suárez Fernández C. ¿Es realmente útil la restricción salina en el tratamiento de la hipertensión arterial? *Hipertensión* 2004; 21(6):311-6
32. Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H. The effect of high-sodium and low sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 1978; 64:193-8
33. Alderman MH. Salt, blood pressure and human health. *Hypertension* 2000; 36:890-893
34. Gradual NA, Gallo AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, rennin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride. *JAMA* 1998; 279: 1383-1391.
35. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high normal blood pressure. The trials of hypertension prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997;157:657-667.
36. Ruixing Y, Hui L, Jinzhen W, Weixiong L, Dezhai Y, Shangling P, Jiadong H, Xiuvan L. Association of diet and lifestyle with blood pressure in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han populations. *Public Health Nutr* 2008;19:1-9
37. Ruixing Y, Weixiong L, Hanjun Y, Dezhai Y, Shuquan L, Shangling P, et al. Diet, lifestyle, and blood pressure of the middle aged and elderly in the Guanxi Bai Ku Yai and Han populations. *Am J Hypertension* 2008;21:382-387.
38. Cough SC, Saelens BE, Levin L, Dart K, Falciglia G, Daniels SR. The efficacy of a clinic-based behavioural nutrition intervention emphasizing a DASH type diet for adolescents with elevated blood pressure. *J Pediatr* 2008; 152: 494-501.
39. Mellen PB, Gao SK, Vitolins MZ, Goff DC. Deteriorating dietary habits among adults with hypertension dietary accordance, NHANES 1988-1994 and 1999-2004. *Arch Intern Med* 2008;168:308-314.

# Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial

## Non-pharmacologic treatment of arterial hypertension

José Manuel Sosa-Rosado<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico Cardiólogo, Clínica Internacional.

### Resumen

A todos los pacientes hipertensos debe recomendárseles modificaciones del estilo de vida, con estrategias como limitar el consumo de sal y alcohol, conseguir el peso adecuado, realizar ejercicios aeróbicos, incentivar el consumo de frutas, verduras y productos lácteos descremados. En el presente artículo se presenta un ensayo de adaptación de estas recomendaciones dietéticas en la realidad de nuestro país.

**Palabras clave:** Hipertensión, terapéutica; estilo de vida; nutrición; dietética; ejercicio.

### Abstract

Modifications in life style must be recommended to hypertensive patients, with strategies limiting salt and alcohol consumption, performing aerobic exercises, consumption of fruits, vegetables and low fat milk products in order to obtain a suitable weight. In the present article we essay on adjustment of these dietetic recommendations in our country.

**Key words:** Hypertension, therapy; life style; nutrition; dietetics; exercise.

*An Fac med. 2010;71 (4):241-4*

Diferentes escuelas y consensos coinciden en los beneficios de los cambios de estilo de vida en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). Pero, en la práctica médica cotidiana muchas veces no se le da la debida importancia. La estrategia en la prevención y el manejo de la hipertensión arterial implica educación sobre su detección temprana y hábitos saludables de vida, que solamente pueden ser resueltos con campañas amplias de educación a la comunidad. Con respecto al tratamiento, existen medidas farmacológicas y no farmacológicas. Muchas veces, estas últimas son reemplazadas por

el tratamiento farmacológico, a pesar de haberse demostrado ampliamente los beneficios en el cambio de estilos de vida.

### CAMBIOS NUTRICIONALES

#### Control de peso

Se ha demostrado cómo la reducción de 5 a 6 kilogramos de peso puede tener modificaciones metabólicas sustanciales y producir impacto en los aparatos cardiovascular y osteomuscular. Idealmente, el paciente debe llegar a un peso normal y a un índice de masa corporal inferior a 25.

En los hipertensos con sobrepeso u obesidad, la reducción de solo 3 kg produce una caída de 7 a 4 mmHg de la presión arterial, mientras que la reducción de 12 kg produce caídas de 21 y 13 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) (tabla 1).

#### *Dieta DASH (dietary approach to stop hypertension)*

Además de los conocidos beneficios obtenidos con la disminución de peso y restricción de sodio, algunas otras modificaciones dietéticas que son conocidas

Tabla 1. Cambios en el estilo de vida y efecto sobre la presión arterial.

Cambio	Recomendación	Reducción estimada de la PAS
Reducción del peso	Mantener el peso ideal (IMC 20-25 kg/m <sup>2</sup> )	Entre 5 y 20 mmHg por una reducción de 10 kg de peso
Restricción del consumo de sal	Reducir la ingesta a cifras por debajo de 100 mmol/día (6 g de sal; una cucharada de café)	2-8 mmHg
Moderación en el consumo de alcohol	Limitar el consumo por debajo de 210 g semanales (30 g/día) en hombres y 140 g semanales (20 g/día) en mujeres	2-4 mmHg
Adopción de la dieta DASH*	Dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos desnatados con reducción de la grasa total y especialmente saturada	8-14 mmHg
Ejercicio físico	Práctica habitual (al menos 5 días a la semana) de ejercicio aeróbico (por ejemplo, caminar deprisa durante al menos 30-45 minutos)	4-9 mmHg

\* Los efectos de la dieta DASH sólo se han probado en EE.UU. y son comparados con los de la dieta típica americana. Las características de la dieta DASH son similares aunque no idénticas a la dieta mediterránea que está asociada con una protección frente a la enfermedad cardiovascular. Adaptada de Chobanian AV. et al<sup>2</sup>.

como patrones dietéticos saludables -entre las que destacan la dieta DASH y la dieta mediterránea- han probado un beneficio importante en el control de la HTA

La dieta DASH reduce la PAS de 8 a 14 mmHg. La dieta conlleva la reducción de las grasas, carne roja, dulces y las bebidas azucaradas, reemplazándolos con granos integrales, carne de aves, productos lácteos bajos en grasas, pescado y frutos secos. El plan alimentario es recomendado por la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*).

El primer estudio DASH involucró a 459 adultos, con cifras de PAS menores de 160 mmHg y PAD entre 80 y 95 mmHg; 133 eran hipertensos que no tomaban medicamentos para la presión arterial. Los participantes fueron asignados a la dieta DASH o a una dieta estadounidense típica -baja en minerales importantes y alta en grasas saturadas, grasa total y colesterol- o a una dieta estadounidense con adición de frutas y verduras. Para determinar el riesgo de sufrir un ataque cardíaco en un periodo de diez años, los investigadores utilizaron la ecuación de riesgo del Estudio Cardíaco de Framingham.

Tras ocho semanas, los que seguían la dieta DASH y comían de nueve a once porciones de frutas y verduras al día, habían reducido su riesgo de ataque cardíaco en 18 por ciento, frente a los que comían una dieta estadounidense. También, observaron una reducción en sus niveles de colesterol de lipoproteína de densidad baja de alrededor de siete por ciento, y su presión arterial sistólica se redujo en 7 mmHg.

Aunque los participantes tanto de raza blanca como de raza negra se beneficiaron de la dieta DASH, los de raza negra obtuvieron el mayor beneficio, anotaron los investigadores. Los de raza negra que siguieron la dieta DASH consiguieron un declive en el riesgo cardíaco de 22 por ciento frente a los que seguían una dieta típica, en comparación con ocho por ciento entre los de raza blanca.

Los que comían la dieta estadounidense con adición de frutas y verduras

redujeron su riesgo de ataque cardíaco en once por ciento, en comparación con los que recibían la dieta estadounidense normal.

En un estudio posterior, los efectos de tres niveles de ingesta de sodio 3,5, 2,3 y 1,5 g/día, respectivamente, fueron evaluados en el contexto de la dieta DASH en 412 pacientes. La ingesta calórica fue mantenida constante, observándose que la reducción de la ingesta de sodio se asoció a una disminución tanto de la PA sistólica como diastólica; este beneficio fue más importante en las personas de mayor edad.

La dieta mediterránea tiene muchas similitudes con la dieta DASH. Se caracteriza por abundancia de alimentos vegetales: frutas, verduras, cereales, papas, legumbres, frutas secas, aceite de oliva, queso, yogurt, pescado y pollo, escasas carnes rojas y vino en cantidades pequeñas. Esta dieta ha demostrado disminuir la mortalidad cardiovascular. Aunque ningún componente aislado puede explicar todos los beneficios, parece que estarían en relación a su elevado contenido en ácidos omega 3 (pescado).

### **¿Cómo podemos adaptar estos consejos nutricionales a nuestra cultura culinaria?**

La adopción de unos hábitos dietéticos consistentes en un incremento del consumo de frutas y verduras así como de productos lácteos desnatados y la reducción del consumo de carnes rojas (dieta DASH) tiene un efecto antihipertensivo notable, en el contexto de la dieta típica estadounidense.

No obstante, estos resultados son difíciles de extrapolar a nuestro medio, donde los hábitos dietéticos son claramente distintos. En cualquier caso, la dieta DASH tiene bastantes similitudes con la dieta mediterránea, fundamentalmente por el consumo elevado de frutas, verduras y la sustitución de gran parte de la carne roja por pescado. Aunque no está probado que la dieta mediterránea tenga efecto sobre las cifras de presión arterial, su consumo ha sido asociado con

una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares.

Indudablemente, la comida peruana además de mestiza es plural, dándose en ella un pluralismo cultural fecundo variado y diverso. El Perú es una tierra pródiga en el buen comer, en la variedad y riqueza de los potajes típicos, diversidad de comidas y dulces. Pero, también es importante señalar que algunos alimentos peruanos de alto valor nutritivo no son consumidos por las amplias mayorías de la población. A pesar de tener una indudable riqueza de peces en nuestro mar, el consumo de pescado es bajo, debiéndose alentar mayor consumo de peces como el bonito, atún, anchoveta, caballa y jurel. Por otra parte, somos afortunados por contar con una amplia variedad de frutas y verduras durante todas las estaciones del año. Se debe introducir cambios graduales en el hábito alimentario, incrementar el consumo de frutas y verduras; en reemplazo de gaseosas o refrescos azucarados, consumir jugos de frutas al natural, sin azúcar.

Para disminuir de peso, las necesidades de cada persona son diferentes y se determinan individualmente. Lo que podemos aconsejar es que se utilice la siguiente guía usando porciones moderadas, disminuyendo la cantidad habitual que el paciente consume. Por ejemplo, si consume una taza de arroz, disminuir a media taza y aumente la porción de vegetales. Si ahora no está bajando de peso, significa que debe reducir su ingesta, así que cualquier disminución de sus porciones usuales le será ventajoso, teniendo el siguiente menú como guía (tabla 2).

Otras modificaciones dietéticas, como el consumo de ajo o la utilización de suplementos de calcio, magnesio, potasio, hierbas medicinales, no tienen una eficacia antihipertensiva probada.

### **Consumo de sal**

Existen evidencias de que la disminución del consumo de sal se asocia a una disminución de la PA en pacientes hipertensos. La respuesta individual a la sal es mayor en pacientes de raza negra, diabéticos y ancianos.

Tabla 2. Guía de alimentación para disminuir de peso.

**Desayuno:**

1. Un vaso de leche descremada o yogurt descremado  
Una fruta (naranja, mandarina, pera, manzana, porción de papaya, plátano mediano)  
Dos rebanadas de pan integral con mantequilla o mermelada dietética
2. Un vaso de yogurt descremado  
Sándwich de pan integral con pavo y tomate  
Una fruta
3. Avena integral con leche descremada  
Papaya  
Té
4. Un vaso de leche descremada  
Sándwich de pan integral con queso fresco tomate y albahaca  
Una fruta
5. Omelet con espinacas  
Dos tostadas integrales  
Una taza de café

**Almuerzo**

1. Ensalada de verduras  
Pechuga de pollo  
Una fruta
2. Ensalada de verduras  
Porción de lentejas con arroz integral  
Una fruta
3. Sopa de verduras  
Lomito de res a la plancha  
Una fruta
4. Ensalada de verduras  
Pescado al horno, puré de camotes  
Una fruta
5. Solterito con queso fresco  
Lomito de cerdo con papa sancochada  
Una fruta
6. Ensalada de pepinos y tomate  
Asado de carne con yuca sancochada  
Una fruta
7. Ceviche  
Sudado de pescado con yuca sancochada  
Una fruta

Como refrescos acompañando estos platos se puede tomar chicha morada sin azúcar

**Comida**

1. Filete de ternera a la plancha con papa sancochada  
Ensalada de frutas sin azúcar
2. Soufflé de verduras  
Filete de pollo  
Gelatina dietética
3. Caigua saltada con carne  
Ensalada de frutas sin azúcar
4. Crema de brócoli  
Chuleta de pavita  
Una fruta
5. Sopa de verduras  
Filete de pollo a la plancha  
Una fruta
6. Media lata de atún  
Pan integral  
Una fruta
7. Loco de zapallo con carne  
Una fruta

Igualmente, como refresco se puede tomar chicha morada sin azúcar o una infusión de anís, manzanilla, sin azúcar.

En nuestro país, el consumo promedio de sal es de 10 gramos por día y se recomienda una dieta de menos de 5 g/día de sal.

Para una dieta con restricción de sal, debe aconsejarse a los pacientes que eviten añadir sal y, evidentemente, eviten los alimentos con exceso de sal (en especial, los alimentos elaborados) y que tomen en mayor medida comidas elaboradas directamente con los ingredientes naturales que contienen más potasio. Un consumo excesivo de sal puede ser una causa de hipertensión resistente al tratamiento.

Se recomienda que en pacientes que están acostumbrados a consumir comidas ricas en sal, el gusto de la comida baja en sal pueda mejorarse con el uso de limón, ají, especias y vinagre.

**AUMENTO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA**

La actividad física es un predictor independiente de mortalidad cardiovascular. El ejercicio físico aeróbico tiene un moderado efecto antihipertensivo (unos 3 a 4 mmHg), aunque combinado con la restricción calórica se logra mayores efectos, tanto en la reducción de la PA como en el mantenimiento de un peso bajo.

Sobre esta base, debe recomendarse la práctica de ejercicio físico aeróbico a todos los pacientes hipertensos. La cantidad y el tipo de ejercicio deben ser individualizados para cada paciente, teniendo en cuenta la edad, el entrenamiento previo y las preferencias de la práctica deportiva.

Todas las prácticas deportivas aeróbicas son recomendables y, en cualquier caso, el mínimo exigido se estima en caminar rápido durante 30 a 45 minutos, al menos 5 días a la semana.

No es recomendable el ejercicio físico isométrico intenso (levantamiento de pesas), dado su efecto presor y, en los pacientes con HTA grave, antes de recomendar la práctica de ejercicio intenso, debe procederse a un descenso de la presión con tratamiento antihipertensivo.

## ABANDONO DEL TABACO

El abandono del tabaco es tal vez la medida aislada más eficaz en la prevención de las enfermedades, tanto cardiovasculares como no cardiovasculares, en los pacientes hipertensos. Aquellos fumadores que abandonan el tabaco antes de los 40 o 50 años tienen una expectativa de vida similar a los no fumadores. Aunque el efecto presor del tabaco es muy pequeño y el abandono del mismo no reduce la PA, el riesgo cardiovascular total sí se ve claramente reducido al dejar de fumar.

Todos los pacientes hipertensos que fuman deben recibir el consejo apropiado para que dejen de hacerlo. Este hecho debe suponer un aumento evidente en el período de tiempo dedicado a la primera visita o primer contacto con el paciente y debe reforzarse en cada visita sucesiva, hasta conseguir el abandono total.

El abandono del tabaco es en ocasiones un objetivo difícil ante la importante adicción que provoca el hábito. La conciencia del peligro del hábito y la voluntad de su abandono son las principales herramientas que garantizan el éxito.

En muchos casos, el soporte psicoterapéutico especializado y el tratamiento sustitutivo con nicotina pueden servir de ayuda a los pacientes con voluntad de dejar de fumar.

## DISMINUCIÓN DEL CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS

El consumo de más de una onza de alcohol diariamente eleva la presión arterial en forma permanente. Este incremento será mayor en el fumador y en la persona con colesterol elevado. El consumo de más de dos copas de licor por día au-

menta el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular. Existe una relación epidemiológica directa entre el consumo de alcohol, las cifras de presión y la prevalencia de hipertensión. Dicha relación no es completamente lineal, de forma que la incidencia de HTA se incrementa con dosis de etanol a partir de 210 g/semana (30 g/día) en los hombres y a partir de 140 g/semana (20 g/día) en las mujeres o en los sujetos de raza negra.

Además, el consumo compulsivo (embriaguez) se asocia de forma especial con la mortalidad por ictus. La moderación del consumo de alcohol o su cese reducen las cifras de PA en hipertensos bebedores. La media de reducción es de 3/2 mmHg, aunque en sujetos con un consumo muy elevado dicha reducción puede ser mucho más intensa. Por el contrario, es conocido que el consumo de alcohol en cantidades moderadas reduce el riesgo de infarto de miocardio y de mortalidad cardiovascular. La recomendación general para los pacientes hipertensos debe ser la siguiente:

- A los hipertensos abstemios debe recomendarse que se mantengan abstemios. Aunque el consumo moderado de alcohol pueda tener un efecto protector sobre la enfermedad cardiovascular, el inicio en su consumo puede motivar dependencia.
- A los hipertensos bebedores se les debe aconsejar la reducción del consumo a cifras inferiores a 210 g/semanales (30 g/diarios) en los varones y a 140 g/semanales (20 g/diarios) en las mujeres y sujetos de raza negra. Los hipertensos con dependencia de alcohol o con otras enfermedades asociadas a dicho consumo deben recibir consejo para abandonar dicho hábito.

## LECTURAS SUGERIDAS

1. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Full Report. JAMA. 2003;289:2560-72.
2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21(6):1011-53.
3. 2010 Canadian Hypertension Education Program Recommendations (CHEP) hypertension.ca/chep/recommendations-2010.
4. American Heart Association. AHA Dietary Guidelines. Revision 2000; a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. Circulation. 2000;102:2284-99.
5. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanck E, Vollmer WM, Svetkey LP, et al; for the DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. N Engl J Med. 1997;336:1117-24.
6. Kokkinos P, Panagiotakos DB, Polychronopoulos E. Dietary influences on blood pressure: the effects of the Mediterranean diet in the prevalence of hypertension. J Clin Hypertens. 2005;7:165-70.
7. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches To Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001;344:3-10.
8. Sacks FM, Campos H. Dietary therapy in hypertension. N Engl J Med. 2010;362(22):2102-12.

---

Correspondencia:

Dr. José Manuel Sosa Rosado

Correo-e: sosa\_josemanuel@yahoo.com

# Fitoesteroles y fitoestanoles: Propiedades saludables

## Phytosterols and phytostanols: Health claims

Muñoz Jáuregui Ana María<sup>1</sup>, Alvarado-Ortiz Ureta Carlos<sup>1</sup>, Encina Zelada Christian<sup>1</sup>.

### RESUMEN:

Los fitoesteroles y los fitoestanoles, son moléculas que tienen estructura idéntica, con la diferencia que los segundos son saturados (sin dobles enlaces en su estructura base). Se encuentran en todos los alimentos vegetales, en especial en los aceites. Los estanoles, son menos abundantes, se pueden obtener químicamente por hidrogenación de los esteroides. Son moléculas estructuralmente parecidas al colesterol y se ha demostrado que su ingesta da una serie de beneficios al organismo: inhibición de la absorción de colesterol (disminuye las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL). Se recomienda una ingesta diaria de 2 g. Poseen propiedades: inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antitumorales, bactericidas y fungicidas. (Rev Horiz Med 2011;11(2):93)

**PALABRAS CLAVES:** fitoesteroles, fitoestanoles, hipercolesterolemia.

### ABSTRACT:

Phytosterols and phytostanols, are molecules that have identical structure, except that the latter are saturated (no double bonds in their structure base). In nature are found in all plant foods, especially vegetable oils and stanols are not abundant, but can also be obtained chemically by hydrogenation of sterols. Molecules are structurally similar to cholesterol and have been shown that their intake has a number of beneficial effects on our body. The most obvious is the inhibition of cholesterol absorption (lowers total cholesterol and LDL cholesterol). Risk factor for the formation and progression of atherosclerotic plaque recommended daily intake of 2 g. They have, other properties: immunomodulatory, anti-inflammatory, antitumor, antibacterial and antifungal. (Rev Horiz Med 2011;11(2):93)

**KEY WORDS:** phytosterols, phytostanols, hipercolesterolemia.

---

<sup>1</sup> Docentes de Ciencias Básicas de la FMH-USMP

## INTRODUCCIÓN

La evidencia epidemiológica ha confirmado la teoría lipídica de la arteriosclerosis. Diferentes estudios, han demostrado que las poblaciones con una ingesta elevada de grasas de origen animal, presentan niveles de colesterol más elevados y mayor morbimortalidad cardiovascular. La incidencia de cardiopatía isquémica está en relación directa con la hipercolesterolemia, incrementando el riesgo de sufrir un episodio coronario.

El colesterol sérico elevado, es también un factor de riesgo para: accidente vascular cerebral y enfermedad vascular periférica.

## ESTRUCTURA QUÍMICA

Los esteroides son compuestos que se encuentran distribuidos en los reinos: animal y vegetal, formando parte de la estructura de las membranas celulares y como precursores de hormonas, ácidos biliares y vitamina D.

Los fitoesteroides y fitoestanoles, son esteroides vegetales (compuestos con 28 o 29 átomos de carbono), de estructura similar al colesterol (27 carbonos). Derivan del ciclopentano perhidrofenantreno, diferenciándose en la cadena hidrocarbonada lateral en C-24(1,2). En el colesterol, esta cadena se forma por ocho carbonos saturados. En cambio, los fitoesteroides presentan 9 ó 10 carbonos ( $\beta$ -sitosterol y campesterol), algunos presentan doble enlace: stigmasterol. Los fitoestanoles están en menor proporción en el reino vegetal, pero se preparan por reducción química de los fitoesteroides, obteniendo sitostanol, campestanol y stigmastanol.

En la naturaleza, se han descrito más de 200 tipos diferentes de esteroides vegetales en diferentes especies de plantas, siendo los más abundantes: el  $\beta$ -sitosterol, campesterol y stigmasterol, constituyendo el 95-98% de los fitoesteroides identificados (1) (Figura 1).

## FITOESTEROLES EN ALIMENTOS

Se encuentran en casi todos los tallos, frutos y hojas vegetales. Las principales fuentes son los aceites vegetales, semillas oleaginosas, en cereales, legumbres, frutos secos.

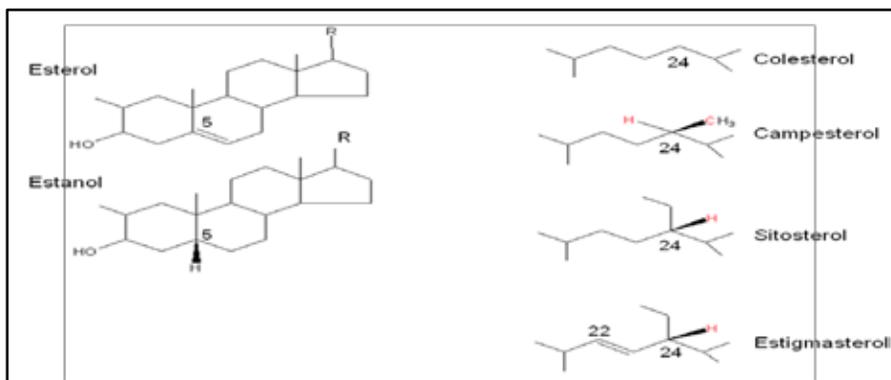
No son sintetizados por el organismo y son escasamente absorbidos por el intestino (3). Pueden estar en forma cristalina y como compuestos "conjugados", en los cuales el grupo 3 $\beta$ -OH del esteroide está esterificado de ácidos grasos libres, ácidos fenólicos en su mayoría y en menor proporción glicosilados.

La ingesta diaria, es variable, ya que depende de los hábitos alimentarios, encontrándose en un rango de 160 a 500 mg/día (1). La dieta occidental, ofrece unos 100-300 mg de fitoesteroides al día, con un consumo en el norte de Europa de 200-300 mg/día, mientras que los japoneses y los vegetarianos consumen alrededor de 300-450 mg/día. Los fitoestanoles, en la dieta occidental contiene entre 20 y 50 mg por día (2).

El contenido de fitoesteroides varía mucho entre los alimentos, siendo mayor en las nueces y aceites. En cereales: maíz (178 mg/100g) y trigo (69 mg/100g), coles, espárragos (24 mg/100g), lechuga (10 mg/100g), cebolla (15 mg/100g).

En frutas: manzana (12 mg/100g), fresa, plátano (16 mg/100g). Es abundante en frutos secos: sachá inchi (75,49 mg/100g de estigmasterol y 74,56 mg/100g de  $\beta$ -sitosterol) (4), cacahuate (220 mg/100g), almendras (143 mg/100g), nuez (108 mg/100g) y más abundante aún, en aceites de maíz (850 mg/100g), girasol (350 mg/100g), soya refinada (340 mg/100g) y cártamo (444 mg/100g) (5), aceite de semilla de calabaza (162.14 $\pm$ 2.63 de  $\beta$ -sitosterol, 42.05 $\pm$ 1.24 Campesterol, 1.68 $\pm$ 0.01 Stigmasterol, 27.24 $\pm$ 0.86 Stigmastanol mg/100g) (6)

**Figura 1. Moléculas de un esteroide y un estanol (esteroide saturado) y variaciones de la cadena lateral en C-24.**



En ostiones sin coral ( $7,82 \pm 2,35$  de  $\beta$ -sitosterol,  $5,49 \pm 1,72$  de campesterol y  $16,26 \pm 1,57$  de stigmasterol) y con coral ( $4,93 \pm 0,58$  de  $\beta$ -sitosterol, y  $15,46 \pm 2,56$  de stigmasterol mg/100g). En ambos tipos de muestras, destaca el alto contenido de fitoesteroles, un componente habitualmente no evaluado en muestras de animales marinos (7).

Investigaciones con el aceite de semilla de adormidera (*Papaver somniferum* L.) determinó la concentración total de esteroides, desde 1099.84 mg/kg a 4816.10 mg/kg, con un valor medio de 2916.20 mg/kg. El principal esteroide fue el  $\beta$ -sitosterol, que varió desde 663.91 a 3244.39 mg/kg; el campesterol, que varió desde 228.59 a 736.50 mg/kg; y el  $\Delta^5$ -avenasterol, que varió desde 103.90 a 425.02 mg/kg (8).

## DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE FITOESTEROLES

$\beta$ -sitosterol y campesterol son los más abundantes, comprenden el 65 y el 30% de la ingesta dietética de esteroides vegetales (9). Los estanoles, menos abundantes en la naturaleza, son esteroides saturados, es decir, carecen del doble enlace en el anillo esteroideo.

Los esteroides de plantas, se absorben poco en el intestino, menos del 5% (0,4%-3,5% de la ingesta total) y los estanoles: 0,02-0,3%. Una posible explicación a esta baja absorción es que la ACAT presenta una baja afinidad por los esteroides vegetales, por lo que resultan poco esterificados, y a los quilomicrones tan sólo se incorporan los esteroides y estanoles esterificados. También, la baja tasa de absorción de esteroides vegetales está influida por la longitud de la cadena lateral y en el caso de los estanoles una menor absorción por la ausencia del doble enlace en posición 5 y su menor concentración en la que aparecen en las plantas, ya que la concentración de esteroides es unas 10 a 30 veces mayor que las de estanoles (10).

Una vez en el torrente sanguíneo, son rápidamente eliminados y su concentración no excede de 1 mg/dl. Su absorción es baja y se debe a las proteínas adenosín ATP limitada.

## MECANISMO DE ACCIÓN

La ingesta de colesterol puede variar desde 250-500 mg diarios (300 mg en la dieta occidental), un 95-98% está esterificado con ácidos grasos en el OH- del carbono 3, generalmente con ácido palmítico, esteárico y oleico. Aparte del colesterol de los alimentos, tenemos el colesterol intestinal que procede también de dos fuentes endógenas: la bilis, que contribuye con alrededor de 1.000 mg al día, y la descamación del epitelio intestinal, que aporta unos 300 mg más (11). A pesar que su estructura es casi idéntica, el colesterol y los esteroides vegetales se metabolizan de modo distinto. La absorción del colesterol en el intestino humano es de un promedio del 50%, el resto se elimina por las heces (12).

Las enzimas pancreáticas producen la hidrólisis de triglicéridos y del colesterol esterificado.

El colesterol proveniente de la dieta y la bilis, está conformado por micelas que están constituidas por agregados de sales biliares y fosfolípidos, cuyo núcleo contiene colesterol, ácidos grasos y monoglicéridos.

Bajo la forma de micela, permite la difusión del colesterol a través de la delgada capa acuosa que cubre la superficie del enterocito (fundamental para su difusión), luego; los otros componentes lipídicos se disocian de modo que el colesterol y demás componentes micelares, sean captados por el enterocito.

El duodeno y el yeyuno proximal, son los segmentos de absorción más efectiva. La interrupción de este proceso se produce mediante la administración de esteroides vegetales y estanoles a través de la dieta. Reduciendo la absorción del colesterol, tanto del procedente de la dieta como de origen biliar, ya que, desplazan al esteroide de las micelas que lo solubilizan, como paso previo a su absorción por un transportador activo (13).

Inhíben la absorción del colesterol exógeno como endógeno porque son más lipofílicos que el colesterol, propiedad que está relacionada a la mayor extensión y complejidad de la cadena lateral que presenta en su estructura. Una de las diferencias en los porcentajes de absorción entre esteroides y estanoles varía de acuerdo al tamaño de la cadena carbónica y con el grado de saturación.

Con relación al tamaño de la cadena con mayores estructuras, presentan menor es la absorción debido a mayor hidrofobicidad de estos compuestos. Actúan por tres mecanismos:

1. En cantidades de gramos, en la luz intestinal, los esteroides y estanoles procedentes de la dieta y de la bilis, desplazan por competencia al colesterol de la micela mixta. El colesterol no emulsionado (desplazado de la micela) no podrá ser absorbido y será eliminado con las heces. Los esteroides vegetales presentan escasa absorción en el intestino, liberándose de la micela en el momento de la transferencia por transporte activo de los ácidos grasos y monoglicéridos siendo finalmente excretado con las heces (14).
2. El colesterol libre que llega al interior del enterocito, normalmente esterificado por ACAT-2, es incorporado junto con los triglicéridos y la apolipoproteína B48, a los quilomicrones nacientes (15). En este proceso de acoplamiento, interviene la proteína microsómica transportadora de triglicéridos, fundamental en el ensamblaje de los quilomicrones en el intestino y de las lipoproteínas de muy baja densidad VLDL en el hígado. Los quilomicrones, son secretados a la linfa por el conducto torácico, alcanzando el torrente sanguíneo. Los fitoesteroides y estanoles, inhibirían la acción de la enzima ACAT (AcilCoA-colesterol-acil-transferasa) e impediría la esterificación del colesterol y su incorporación a los quilomicrones.

- El colesterol no esterificado en la célula intestinal, es nuevamente excretado al lumen intestinal a través de un transportador tipo ABC (de <ATP Binding Casette) que utiliza la energía aportada por la hidrólisis del ATP para el eflujo del colesterol (Figura 2).

### INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE COLESTEROL

Estudios realizados en hígado de rata, han demostrado, que los fitosteroles con doble enlace en el C22, actúan como inhibidores competitivos de la esterol reductasa en los microsomas, siendo los fitosteroles saturados inactivos.

El descubrimiento de los transportadores ABCG5 y ABCG8, ha contribuido al conocimiento de los mecanismos que participan en la absorción intestinal de los esteroides. En los enterocitos, actúan devolviendo los esteroides vegetales a la luz intestinal, impidiendo su absorción activándose según la concentración de esteroides en el interior del enterocito. Según otros autores, se ha identificado s receptores de la hormona nuclear como RXR y receptor X farnesóide, y sugieren la posibilidad que otras proteínas ABC participen en el transporte de esteroides a nivel intestinal, actualmente, materia de investigación.

El trabajo de Fernández et al., confirma que los fitoesteroides con doble enlace en el C22 de la cadena lateral como el estigmasterol y el brasicasterol, son potentes inhibidores de la esterol reductasa (enzima que convierte el demosterol en colesterol). Por lo tanto, se acumula demosterol y otros esteroides precursores de cadena lateral insaturada en C24 (16).

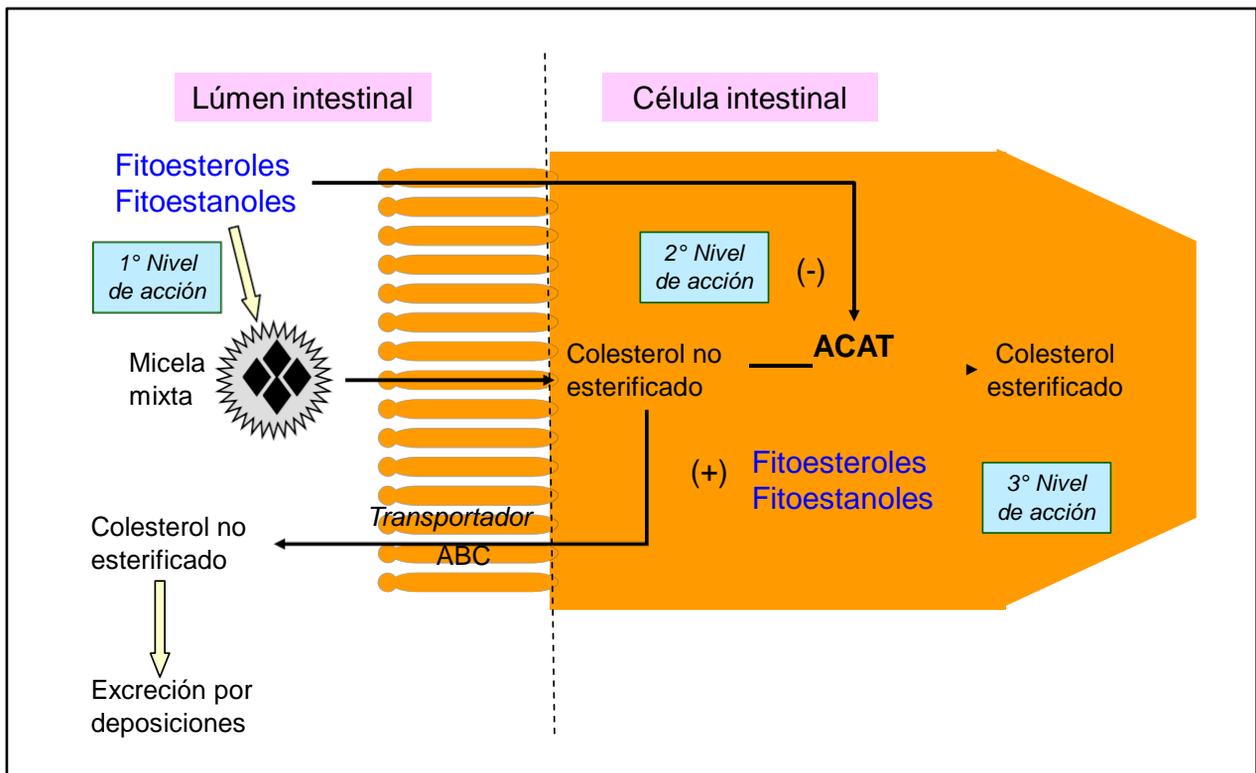
La reducción de la absorción determina que llegue menos colesterol al hígado, lo que tiene dos efectos compensatorios: aumento de la síntesis e incremento de la expresión de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

### OTRAS ACCIONES FARMACOLÓGICAS

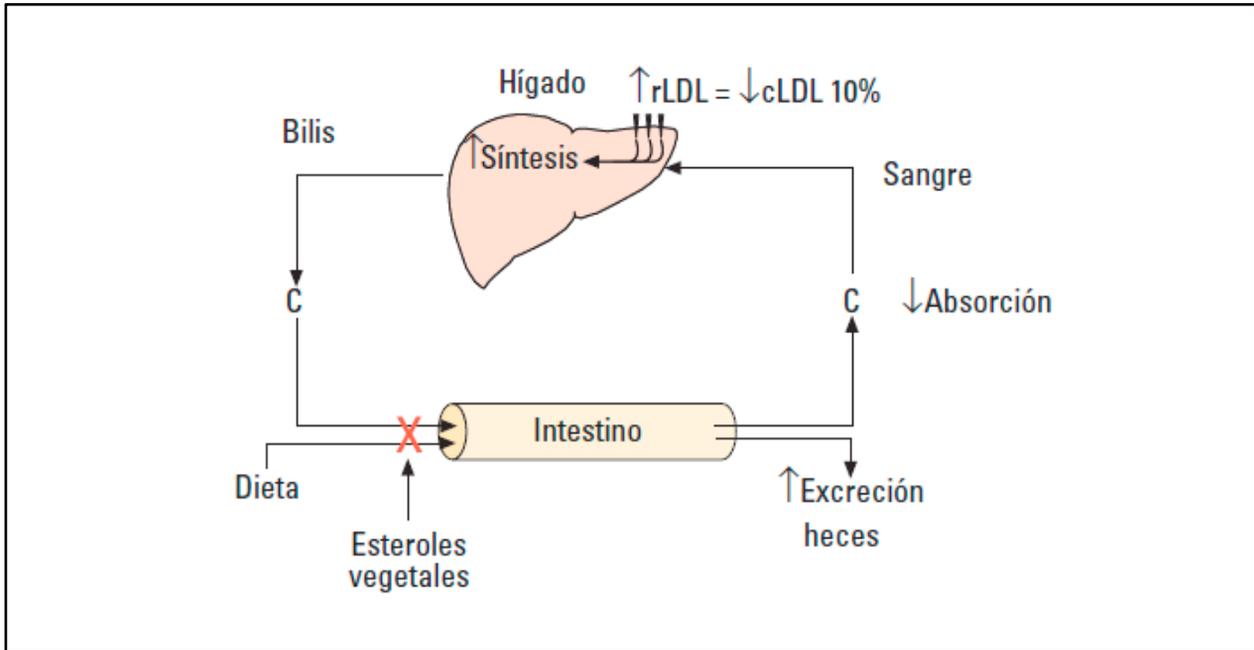
Se ha observado, efectos beneficiosos en el control de la hiperplasia prostática benigna. Asimismo a los fitoesteroides se les atribuye propiedades antiinflamatorias, antitumorales, bactericidas y fungicidas (17, 18,19).

El efecto neto es la reducción de las cifras de colesterol total y CLDL del suero (11,14) (Figura 3).

**Figura 2. Mecanismo bioquímico del efecto hipocolesterolemico de los fitoesteroides y fitostanoles.**



**Figura 3. Metabolismo del colesterol (C) durante la inhibición de la absorción intestinal por fitoesteroles o estanoles**



Investigadores de la Universidad de Stellenbosch, en Sudáfrica, encontraron un efecto inmunomodulador de los fitosteroles, al ser administrados a pacientes con VIH, en los que se produjo una respuesta positiva en la proliferación de las células TH1, responsables de la liberación de las citocinas IL2 e IFN-g, simultáneamente con una estabilización del conteo de linfocitos CD4.

De esta forma, se detuvo el desarrollo de la enfermedad y se estabilizó el estado clínico de los pacientes tratados.

Se han podido comprobar sus efectos, tanto in vitro (cultivo de líneas celulares) como en animales, sobre algunos de los tipos de cáncer de mayor recurrencia en la población, como el de colon, próstata y mama, con fuertes evidencias de la inhibición del crecimiento y la apoptosis de células tumorales, así como de la metástasis.

Se reportó una reducción de hasta un 80 % del crecimiento y de hasta un 30 % de metástasis, siendo el b-sitosterol el fitosterol de mayor efectividad.

Los fitosteroles también actúan estimulando la secreción de citocinas IL2 e IFN-g por las células Th1 o sea que producen una activación de la respuesta celular, restaurando el balance del sistema inmune, mientras inhiben la de las células Th2 o las mantienen invariables.

Este es el efecto positivo que se produce en pacientes con enfermedades autoinmunes, como las alergias. (20).

#### TOXICIDAD Y SEGURIDAD ALIMENTARIA

Son compuestos que se absorben muy poco y se excretan rápidamente por la bilis. La dosis de 2 gramos/días es considerada inocua.

Sin embargo, dosis superiores según estudios realizados reducen la absorción de carotenos.

En casos de sitosterolemia que es un raro defecto metabólico donde hay una hiperabsorción intestinal. Donde se demostró que las mutaciones en los dos genes que codifican los transportadores ABCG5 y ABCG8 son la base molecular de una enfermedad autosómica recesiva en la que se produce incremento de la absorción intestinal (21).

Recientes estudios, apuntan que la regulación de la absorción de esteroles vegetales no es exclusiva de los transportadores ABCG5 y ABCG8, sino también de otros genes.

No se recomienda el consumo de dos o más productos enriquecidos con esta sustancia. Se recomienda en personas con valores normales de colesterol pero presentan otros factores de riesgo, en casos de hipercolesterolemia familiar. Los fitoesteroles podrían tener cierto efecto sobre los carotenos o vitaminas liposolubles disminuyéndolos en el organismo. Es necesario mantener una alimentación rica en frutas y verduras y bajo en grasa puede llegar a evitar la disminución de los betacarotenos, que se observan cuando se consumen alimentos ricos en fitoesteroles.

No es recomendable su consumo en menores de 5 años, mujeres embarazadas o durante la lactancia (1).

## DOSIS RECOMENDADA E INDICACIONES

Hay numerosas evidencias científicas, de estudios clínicos controlados, en la que se indica; que el consumo de fitoesteroles o estanoles en dosis de 1,5-4 g/día disminuye la colesterolemia en promedio de 10%, con una variabilidad entre 5 y 25%.

Esto ocurre, aunque la dieta sea baja en colesterol, porque la bilis transporta grandes cantidades de colesterol al intestino, cuya reabsorción se dificulta cuando se ingieren esteroides vegetales.

Hay un dintel, ya que el efecto hipocolesterolemiante es dependiente de la dosis, hasta 2 g/día, pero ya no aumenta con dosis superiores, por lo que ésta es la dosis recomendada.

Estos compuestos, carecen de efecto en el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad HDL o los triglicéridos. La eficacia hipocolesterolemiante se ha comprobado en niños, adultos y personas de edad avanzada; en pacientes con hipercolesterolemia moderada o grave, y en pacientes con y sin diabetes mellitus o con y sin enfermedad cardiovascular (22).

Desde hace unos años, los vehículos para la administración de estos compuestos son siempre alimentos enriquecidos, de modo que una porción diaria proporcione la dosis necesaria, de alrededor de 2 g (10).

Puesto que son moléculas grasas, para facilitar su mezcla con la matriz del alimento, los fitoesteroles/estanoles se incorporaron inicialmente a alimentos grasos como las margarinas. Sin embargo, el efecto de reducir el colesterol se mantiene cuando estos compuestos se añaden a alimentos poco grasos, como lácteos desnatados e, incluso, zumos y productos de panadería (22).

Estos alimentos modificados por enriquecimiento con fitoesteroles/estanoles son claros ejemplos de alimentos funcionales o nutracéuticos, productos dietéticos naturales o elaborados que se han transformado para proporcionar un beneficio más allá del aroma, sabor o valor nutritivo, y que afectan a un parámetro fisiológico mensurable y útil en términos de prevención de enfermedad o promoción de la salud (23).

Actualmente estos alimentos de diseño son metas principales de investigación y desarrollo de la industria alimentaria.

Existen actualmente presentaciones de alimentos comerciales: leche, yogurt, jugos, margarinas, galletas, cereales, a los que se les ha agregado esteroides vegetales en su composición (24).

Los fitoesteroides se comercializan en una gran cantidad de formas como nutracéuticos, formulados en forma de tabletas, cápsulas (duras y blandas) y en polvo.

Como aditivos en alimentos funcionales (margarina, leche, yogurt, aceites comestibles, aliños para ensaladas, edulcorantes, etc.). Adicionados en productos cosméticos (champú, cremas, preparados de medicina verde y otros), por su acción humectante y regeneradora de la piel. (25).

Actualmente, existen en el mercado mundial margarinas con funcionalidad (adicionadas de ácidos grasos omega-3, fibra o fitoesteroides).

Debido a la gran variedad de margarinas, que se comercializan, es importante considerar a aquellas margarinas manufacturadas exclusivamente con aceites vegetales que no contienen colesterol y ácidos grasos trans y con un alto contenido de ácidos grasos omega-6 y omega-3 y fitoesteroides y que contienen menos de 80% de grasa y que podrían ser considerados nutricionalmente más saludables que la mantequilla (26).

## ESTUDIOS CLÍNICOS CON ALIMENTOS

Durante 8 semanas, se ingirieron 3 gramos de estanol, disminuyendo el colesterol total y el colesterol LDL (6% y 10% respectivamente). La ingesta diaria de 2 gramos de estanol vegetal, administrado en forma de yogurt bebible durante 3 semanas a pacientes con un colesterol LDL superior a 120 mg/dl, lo redujo en 6,7% y el LDL bajo en una media de 17 mg/dl (10,3%), sin modificación significativa del colesterol HDL.

Su efecto Hipocolesterolemico, es aditivo al de las dietas y al efecto de las estatinas. El consumo de 2 gramos de estanol vegetal, se ha asociado a la disminución de hasta un 20% de las LDL oxidadas. Estudios realizados con preparados de soya, afirman que puede reducir de 3-8% de colesterol total y un 5-13% de colesterol LDL con un efecto nulo en colesterol HDL.

Estos resultados podrían explicarse debido al efecto aditivo de ingredientes alimentarios de una dieta que combina a la fibra soluble, lecitina, tofu e isoflavonas de soya (27).

Estudios realizados en Finlandia (1995), mostraron que la margarina con ésteres de estanol a una dosis diaria de 2 gramos/día produjo una reducción significativa en el colesterol total y en el LDL colesterol de 10-14%, respectivamente; en pacientes con hipercolesterolemia leve.

Lottenberg, et.al, demostraron que ésteres de fitosterol de la dieta, redujeron el colesterol total y c-LDL en 10 y 12% respectivamente, sin modificar los niveles de HDL y triglicéridos (28).

Hallikainen et al., evaluaron la ingesta de margarina con esteres de fitostanol y fitoesteroles en hipercolesterolemicos.

Los pacientes consumieron durante cuatro semanas, una dosis de 2,01 a 2,04 g/día obteniendo una reducción significativa de colesterol total en 9,2 y 7,3% y de colesterol LDL en 12,7 y 10,4% respectivamente.

Estudios con fitoestanoles ligados con lecitina de soya. (Ostlund, et al.), demostraron que para promover la reducción de colesterol sérico, una administración de cápsula de lecitina de soya enriquecida con 700, 300 o 100 mg/día de sitostanol fué mas eficiente que el sitostanol sólo, promoviendo una reducción de 36,7%, 34,4%, 5,6% y 11,3% respectivamente.

Este estudio sugiere que la lecitina puede promover mayor solubilización del sitostanol en la fase micelar de la digestión, indicando un efecto sinérgico, potenciando la acción hipocolesterolemica (2).

Se ha añadido al tratamiento del paciente que toma estatinas, y necesita una reducción adicional del colesterol, puede ser más efectivo, a la vez que más seguro, que aumentar las dosis de estatinas. También pueden utilizarse con resinas de intercambio aniónico y fibratos. Sin embargo, se ha constatado que los fitoesteroles no potencian el efecto hipocolesterolemia de la ezetimiba, lo cual probablemente se debe al mecanismo de acción que es similar en ambos compuestos (14). Figura (4).

**Figura 4.- Efectos sobre la colesterolemia**

<b>Biactivos</b>	<b>Colesterol total</b>	<b>Colesterol LDL</b>	<b>Colesterol HDL</b>
Estanoles y esteroles	-6% - 10%	-10% - 14%	Nulo
Soja	-3% - 8%	-5% - 13%	Nulo
Policosanoles	-8% - 23%	-11% - 31%	+5% - 28%
Fibra soluble	-5%	-5%	Nulo

Reglamentación de la adición de fitosteroles y fitoestanoles a alimentos industrializados El año 2000, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso terapéutico de los ésteres de esterol o estanol vegetal para la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Esta decisión, permitió a los alimentos con sustancias añadidas, como la margarina, cremas vegetales, aderezos cremosos para ensaladas; insertar la explicación: “ayudan a prevenir las enfermedades cardiovasculares”.

Debiendo contener al menos 1,7 g de éster de fitostanol de cada pieza, para ser consumido 2 veces al día (3,4 g/día).

Los fitosteroles éster, deben estar presentes en cantidades de 0,65 g por ración (total de 1,3 g/día). Por lo tanto, el etiquetado de los alimentos debe contener esta información por porción, como parte de una dieta baja en grasas saturadas y colesterol que podría reducir el riesgo de enfermedades del corazón.

En Estados Unidos y Europa, hay productos que se comercializan con aditivos que contienen fitosteroles.

En el Perú, el único producto que se elabora y comercializa, es un yogurt de una empresa peruana de productos lácteos

sin una regulación específica sobre el etiquetado (2).

En Europa, se publicó el Reglamento (CE) número 608/2004, relativo al etiquetado de alimentos e ingredientes alimentarios con fitosteroles, ésteres de fitosterol, fitostanoles o ésteres de fitostanol añadidos.

(Diario Oficial de la Unión Europea, número L 97/44, de 1 de abril de 2004). Siendo obligatorio etiquetar alimentos e ingredientes con fitosteroles, ésteres de fitosterol, fitostanoles o ésteres de fitostanol añadidos.

En conclusión, la ingesta de 2 g/día de fitoesteroles y estanoles tiene efectos beneficiosos: inhibición de la absorción de colesterol, disminución de las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL, con efecto antiinflamatorio, antitumoral, bactericida y fungicida.

**Correspondencia:**

Ana María Muñoz Jáuregui  
Av. Alameda del Corregidor 1531 La Molina Lima-Perú  
amariamj@yahoo.es

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Valenzuela A. Los fitoesteroles y fitoestanoles: aliados naturales para la protección de la salud cardiovascular. *Rev Chil Nutr* 2004;31(suppl):161-169.
- Martins S, Silva H, Carvalho M, Kiyomi M. Efeitos terapêuticos dos fitosteróis e fitostanois na colesterolemia. *ALAN* 2004; 54(3):257-263.
- Ros E. Recomendaciones sobre el consumo de fitoesteroles y estanoles. *Jano* [revista en internet] 2006 14-21 julio. [acceso 14 de febrero de 2012]; 0(1617): [46-7]. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1617/46/1v0n1617a13091320pdf001.pdf>
- Muñoz A, Ramos F, Ortíz-Ureta C, et al. Evaluación del contenido de fitoesteroles, compuestos fenólicos y métodos químicos para determinar la actividad antioxidante en semilla de sachá inchi (*Plukenetia volubilis* L.). *Rev Soc Quím Per* 2010;76(3):234-241.
- Sánchez-Muniz F, Canales A, Librelotto J, Nus M. El consumo de fitoesteroles ¿un arma de doble filo?. *Grasas y aceites* 2004;55(fasc 3):321-327.
- Martínez Y, Valdiviá M, Estarrón M, Solano G, Córdova J. Perfil lipídico sérico de gallinas ponedoras alimentadas con niveles de semilla de calabaza (*Cucurbita máxima*). *Rev Cub Cienc Agríc*, 2010;44(4): 399-404.
- Valenzuela A, Yáñez C, Golusda C. El ostión del norte chileno (*Argopecten Purpuratus*), un alimento de alto valor nutricional. *Rev Chil Nutr* 2011; 38(2):148-155.
- Eriñç H, Tekin A, Özcan M. Determinación del contenido de ácidos grasos, tocoferoles y fitoesteroles de aceites procedentes de varias semillas de adormidera (*Papaver somniferum* L.). *Grasas y Aceites*. 2009; 60(4):375-381.
- Moreau R, Whitaker B, Hicks K. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Progr Lipid Res*. 2002; 41:457-500
- Palou A. El libro blanco de los esteroides vegetales en alimentación. Barcelona: 2ª Edición Unilever Foods S.A.; 2005.
- Ros E. Doble inhibición del colesterol: papel de la regulación intestinal y hepática. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6:52G-62G.
- Ros E. Inhibición de la absorción intestinal del colesterol: nueva diana terapéutica en la reducción de la colesterolemia. *Clin Invest Arterioscl* 2003; 15(6):261-75.
- Plat J, Mensink R. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005; 96(Suppl):15D-22D.
- Ros E. Efecto hipocolesterolemiante de los esteroides vegetales. *Jano* [revista en internet] 2006 10-16 noviembre; 0(1628):[76-8]. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1628/76/1v0n1628a13094850pdf001.pdf> [acceso 14 de febrero de 2012]
- Lima J, Fonollosa V, Chacón P. Inhibición selectiva de la absorción de colesterol: una nueva perspectiva en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Med Clin (Barc)* 2005;125(1):16-23.
- Fernández C, Martín M, Gómez-Coronado D, Lasunción M. Efecto de los fitosteroles sobre la biosíntesis de colesterol y la proliferación en células humanas. *Clin Invest Arterioscl* 2003; 15(5):175-83.
- López MT. Fitoesteroles y fitoestanoles Su papel en la prevención cardiovascular. *OFFARM* 2005; 24(4):90-94.
- Garglulo G. Fitoesteroles. *Nuestra farmacia* 2007; 51:14-15.
- Hitters G. Alimentos funcionales. El uso de fitoesteroles como una forma natural de reducir el colesterol. *Cuadernos del CE Agro* 2005; 7:75-76.
- Hung B, Falero A, Pérez C, Tirado S, Balcinde Y, Pineda M. Fitoesteroles. Parte 2: Fuentes de obtención, formas de uso y posición actual en el mercado. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*, 2008; 39(2):97-103.
- Solá R, López-Miranda. Fitoesteroles y reducción del colesterol: Nuevas acciones. *J. Clin. Invest Arterioscl* 2003; 15(5):193-5.
- Katan M, Grundy S, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78:965-78.
- Ros E. Introducción a los alimentos funcionales. *Med Clin (Barc)*. 2001; 116:617-9.
- Pintó X. Las estatinas, los hábitos de vida y el tratamiento de la hipercolesterolemia: Los tiempos cambian y los criterios también. *Med Clin (Barc)* 2006;126(6):217-9.
- Hung B, Falero A, Pérez C, Tirado S, Balcinde Y, Pineda M. Fitoesteroles. Parte 1. Tendencias actuales y aplicaciones biomédicas. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*, 2005; 36(1): 23-30.
- Valenzuela A, Yáñez C, Golusda C. Mantequilla o margarina diez años después. *Rev Chil Nutr* 2010; 37(4):505-513.
- Calvo J, Lima E. Tratamientos naturales de la hipercolesterolemia. *Rev Clin Esp* 2006; 206(10):504-6.
- Lottenberg A, Nunes V, Nakandakare E, Neves M, Bernik M, et al. Eficiência dos ésteres de fitoesteróis alimentares na redução dos lipídios plasmáticos em hipercolesterolemia moderada. *Arq. Bras. Cardiol* 2002; 79(2).



## Utilidad de los esteroides vegetales en el tratamiento de la hipercolesterolemia *Usefulness of plant sterols in the treatment of hypercholesterolemia*

Vicente Pascual Fuster

Centro de Salud Palleter. Universidad CEU-Cardenal Herrera. Castellón

### Resumen

Un consumo de 2 gramos diarios de esteroides vegetales produce una inhibición de la absorción intestinal de colesterol y reduce la concentración plasmática de c-LDL (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad) alrededor de un 10%, lo que ha determinado su incorporación a diferentes productos alimenticios como margarinas o lácteos. Los esteroides vegetales desarrollan su acción en el intestino, donde dificultan la absorción del colesterol aumentando su eliminación a través de las heces.

En la práctica clínica, la utilización de alimentos funcionales con esteroides vegetales a las dosis recomendadas se puede considerar como complemento de las modificaciones del estilo de vida, en individuos con hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular global bajo, pero que no precisen tratamiento farmacológico hipocolesterolemizante, y también en aquellos pacientes que reciben tratamiento farmacológico con hipolipemiantes y que no alcanzan los objetivos terapéuticos de c-LDL. El efecto hipocolesterolemizante de los esteroides vegetales es aditivo al alcanzado con los cambios del estilo de vida y/o con otros hipolipemiantes. La coadministración con estatinas genera un efecto hipocolesterolemizante habitualmente superior al obtenido cuando se dobla la dosis de estatina.

#### Palabras clave:

Esteroides vegetales.  
Alimentos funcionales.  
Hipocolesterolemizantes.

### Abstract

A consumption of 2 grams per day of plant sterols produces an inhibition of intestinal absorption of cholesterol and reduces the plasma concentration of c-LDL (cholesterol associated with low-density lipoprotein) by around 10%, which has determined its incorporation into different food products like margarines or dairy. The plant sterols develop their action in the intestine, where they reduce the absorption of cholesterol increasing their elimination fecal.

In clinical practice, the use of functional foods with plant sterols at the recommended doses can be considered as a complement to lifestyle modifications, in individuals with hypercholesterolemia and low cardiovascular risk but who do not require hypocholesterolemic pharmacological treatment, and also in those patients receiving pharmacological treatment with lipid-lowering drugs and who do not get the therapeutic goals of c-LDL. The hypocholesterolemic effect of plant sterols is additive to that achieved with changes in lifestyle and/or other lipid-lowering agents. Coadministration with statins generates a hypocholesterolemic effect usually greater than that obtained when the statin dose is doubled.

#### Key words:

Vegetable sterols.  
Functional foods.  
Hypocholesterolemic agents.

#### Correspondencia:

Vicente Pascual Fuster. Centro de Salud Palleter. Calle Palleter, s/n. 12005 Castellón  
e-mail: [pascual\\_vic@gva.es](mailto:pascual_vic@gva.es)

## INTRODUCCIÓN

Los esteroides vegetales o fitoesteroides poseen una estructura similar a la del colesterol, pero se diferencian de este en que incluyen un grupo metilo o etilo en el carbono 24 (1) (Fig. 1), están presentes de manera natural en frutos secos, aceites vegetales (girasol, maíz, oliva) y en verduras, hortalizas, frutas, cereales y legumbres. La cantidad de esteroides vegetales que aporta una dieta tipo vegetariano no suele superar los 600 mg al día, siendo menor con una alimentación tipo occidental (1-3).

Desde mediados del siglo pasado existen datos sobre la acción de los esteroides vegetales en la reducción de la colesterolemia en humanos (4). Estudios posteriores corroboran dicho efecto y avalan la eficacia y seguridad de los esteroides vegetales. Los beneficios inherentes a su consumo son descritos cuando se utilizan a dosis de 2 a 3 gramos al día, aporte que multiplica unas 5 veces el conseguido a través de una dieta rica en vegetales.

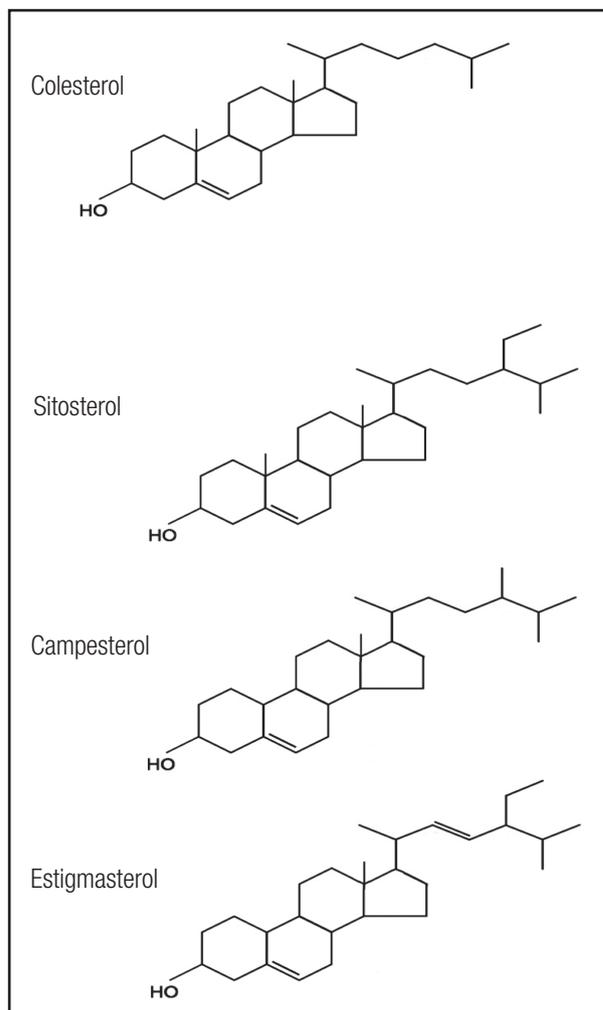
Los alimentos funcionales enriquecidos con esteroides vegetales han adquirido gran interés en los últimos años debido a su comercialización a partir del año 1999 en la mayoría de países europeos y en Estados Unidos, convirtiéndose en una alternativa no farmacológica para el tratamiento de la hipercolesterolemia a la que el consumidor puede acceder libremente. Por ello, corresponde a los profesionales de la salud desarrollar criterios objetivos basados en evidencias científicas para aconsejar el adecuado consumo de esteroides vegetales (5).

La Unión Europea en 2009 realizó una declaración referente a las propiedades de los esteroides y manifestó que: "se ha demostrado que los fitoesteroides reducen de manera significativa la colesterolemia" (6). La Guía ESC/EAS de 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias señala a los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales como una de las intervenciones dietéticas efectivas para reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol total y de c-LDL, a partir de los resultados de estudios que definen un nivel de evidencia A (Tabla I) (7).

## MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de los esteroides vegetales radica en la inhibición de la absorción intestinal del colesterol de origen dietético y biliar, fenómeno que aunque provoca una estimulación compensatoria de la producción hepática de colesterol, se salda con una disminución neta de la colesterolemia.

La acción de los esteroides vegetales se centra a nivel intestinal, en la absorción, la reesterificación y el eflujo de colesterol (8). Actúan en un primer nivel al desplazar de forma competitiva (por similitud estructural) al colesterol de las micelas que se forman en la luz intestinal, de manera que disminuye el colesterol que se absorbe, y se incrementa el que se elimina por vía fecal (9). Otro nivel de acción es por inhibición de la esterificación enzimática del colesterol en el enterocito, responsable de que una menor cantidad de colesterol se incorpore a los quilomicrones en formación. También las micelas mixtas enriquecidas con esteroides presentes en la luz intestinal incrementan la expresión de los transportado-



**Figura 1.**

Estructuras químicas simplificadas del colesterol y de los esteroides vegetales más comunes.

res ABCA1, que facilitan el eflujo o salida del colesterol libre del enterocito de nuevo hacia la luz intestinal (9).

## EFICACIA Y SEGURIDAD

Un metaanálisis evidencia que el consumo de 2,1 y de 3,3 gramos al día logra respectivamente una reducción en las concentraciones de c-LDL del 8,4% y el 12,4%, y que existe una relación gradual y directa entre la cantidad de esteroides vegetales ingeridos y la disminución de la colesterolemia (10). Los resultados de los diferentes estudios han sido considerados en un documento de consenso sobre la utilidad de los esteroides para el manejo de la dislipemia y la prevención de la enfermedad cardiovascular, donde se afirma que el consumo de 2 gramos diarios de esteroides vegetales produce una inhibición de la absorción intestinal de colesterol y reduce las concentración de c-LDL entre un 8 y un 10% (11).

**Tabla I. Impacto de los cambios específicos sobre el estilo de vida para reducir las concentraciones de colesterol y c-LDL (7)**

	Magnitud del efecto	Nivel de evidencia
Reducción de la ingesta de grasas saturadas	+++	A
Reducción de la ingesta de grasas <i>trans</i>	+++	A
Aumento de la ingesta de fibra	++	A
Reducción de la ingesta de colesterol dietético	+	B
Utilización de alimentos funcionales enriquecidos con esteroides vegetales	++	A
Reducción del exceso de peso corporal	++	A
Uso de productos con proteína de soja	+/-	B
Aumento de la actividad física habitual	+	A
Uso de suplementos de arroz con levadura roja	++	A

Las guías europeas de prevención cardiovascular de 2016 señalan que los esteroides vegetales “son eficaces en la reducción de los niveles de c-LDL en un promedio del 10% cuando se consumen en cantidades de 2 g/día. El efecto hipocolesterolemiante se suma al obtenido con una dieta baja en grasa o con el uso de estatinas” (12). También el reglamento aprobado por la comisión de la Unión Europea afirma que cuando se haga referencia a la magnitud del efecto hipocolesterolemiante deberá comunicarse al consumidor la variación “del 7% al 10%” para los alimentos que aporten una ingesta diaria de 1,5 a 2,4 g de fitoesteroides o la variación “del 10% al 12,5%” para los alimentos que aporten una ingesta diaria de 2,5 a 3 g de fitoesteroides, siendo el periodo de consumo necesario para observar el efecto hipocolesterolemiante de una duración mínima de dos a tres semanas (13).

La reducción del c-LDL conseguida por los esteroides vegetales no muestra diferencias, respetando el consumo diario aconsejado, si se administran una o más veces al día (14), aunque se observa mayor reducción de la colesterolemia si la ingesta es con una de las comidas principales (15).

El efecto de los esteroides vegetales sobre la trigliceridemia es discreto, un metaanálisis de 12 estudios observó que el consumo de 2 gramos diarios de esteroides vegetales reducía significativamente las concentraciones de triglicéridos en un 6-9%, con mayor efecto para triglicéridos basales por encima de 260 mg/dL (16).

Cuando los esteroides vegetales han sido utilizados a altas dosis (9 gramos/día) o durante tiempo prolongado (más de un año), se ha observado que interfieren con la absorción de las vitaminas liposolubles, principalmente con los carotenos, causando una reducción de sus concentraciones plasmáticas de hasta un 10-20% (5). Este efecto no se observa en otras vitaminas liposolubles (D, E y K) en la mayoría de los estudios, y su significado clínico es escaso. Tampoco se ha demostrado ningún efecto del consumo de esteroides vegetales en los parámetros de coagulación, ni alteraciones en la pauta de anticoagulación de los pacientes que la requieren (5).

No obstante, se recomienda que los individuos que consumen alimentos funcionales enriquecidos en esteroides vegetales lo hagan en el contexto de una ingesta diaria de cinco raciones de frutas y verduras (11). En 2004, la Comisión Europea reguló el

etiquetado de los alimentos con esteroides añadidos, declarando que debía especificarse que “estos alimentos deben ser parte de una dieta equilibrada, que incluya un consumo regular de frutas y verduras para ayudar a mantener la concentración plasmática de carotenoides” (17), es recomendable evitar que la ingesta de esteroides vegetales sea mayor de 3 gramos al día.

Una contraindicación del consumo de alimentos funcionales suplementados con esteroides vegetales son los individuos afectados de una enfermedad genética muy poco frecuente (menos de 1 individuo afecto por millón de personas), la fitosterolemia o sitosterolemia, en la que existe una hiperabsorción intestinal de los esteroides, por una alteración en el sistema de transportadores que motiva un aumento de la concentración de los fitoesteroides plasmáticos, que provoca arteriosclerosis acelerada y valvulopatía aórtica (18).

En un metaanálisis no se ha encontrado evidencia de la asociación entre el incremento de las concentraciones séricas de dos esteroides vegetales, como son el sitosterol y el campesterol y el riesgo cardiovascular (19).

Aunque no existen estudios científicos de intervención que relacionen la ingesta de esteroides vegetales con la reducción de mortalidad cardiovascular, es previsible que a través de su demostrado efecto hipocolesterolemiante pueda ejercerse beneficio sobre el riesgo cardiovascular (RCV). El reciente consenso del *American College of Cardiology* (ACC) sobre el papel de las terapias no estatinicas en la reducción del c-LDL para el control del RCV expone que la ingesta de alimentos funcionales que contengan al menos 0,65 gramos por ración de esteroides vegetales, para un consumo total diario de al menos 1,3 gramos (una vez al día o en dosis divididas), como parte de una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, puede reducir el RCV (20).

## UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. ¿CUÁNDO PODEMOS RECOMENDAR LOS ESTEROLES VEGETALES?

Debido al carácter multifactorial de la enfermedad cardiovascular y a que la coexistencia de varios factores de riesgo potencia

la acción aterogénica de la hipercolesterolemia, la valoración del RCV global resulta imprescindible antes de implementar cualquier intervención higiénico-dietética o farmacológica para, a través de la disminución de la colesterolemia, reducir el RCV (12). Corresponde catalogar al paciente en una determinada categoría de RCV, que conllevará mayor intensidad del tratamiento cuanto mayor sea el riesgo del paciente. En la tabla II aparecen las recomendaciones de objetivos de control de c-LDL para las diferentes categorías de RCV y los sujetos incluidos en cada una de ellas (7).

El proyecto europeo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) ha permitido desarrollar un sistema de estimación del RCV. Se trata de un método de cálculo de mortalidad cardiovascular a 10 años, que valora conjuntamente determinados factores de riesgo (Fig. 2) (7,12). No será necesario el cálculo por SCORE del RCV en aquellos pacientes que por sus características (diabetes, antecedentes de enfermedad vascular arteriosclerótica, enfermedad renal crónica...) ya presentan un RCV alto o muy alto, en estos pacientes el objetivo de control de c-LDL es más estricto: < 70 mg/dL para los de muy alto RCV y < 100 mg/dL para aquellos con un RCV alto (Tabla II) (7,12).

La adición de esteroides vegetales como medida de intervención sobre el estilo de vida es útil en diferentes escenarios de RCV como estrategia única o conjunta con el tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de c-LDL (21).

Se puede considerar el consumo de alimentos funcionales con esteroides vegetales en los siguientes casos (5,11,21):

- En personas con hipercolesterolemia y RCV moderado o bajo que no precisan tratamiento farmacológico, junto a la modificación de la alimentación y la adopción de un estilo de vida

saludable, dado que el efecto hipocolesterolemizante conseguido con la administración de esteroides vegetales es aditivo al logrado con los cambios en el patrón de alimentación.

- En aquellos pacientes que reciben tratamiento farmacológico con hipolipemiantes y que no alcanzan los objetivos terapéuticos de c-LDL, o con intolerancia a estatinas. El mecanismo de acción de los esteroides vegetales es complementario al de las estatinas (que actúan a nivel hepático inhibiendo la síntesis de colesterol), por lo que su administración conjunta genera un efecto hipocolesterolemizante sumatorio y superior al que se conseguiría al doblar la dosis de estatina (22). Hay una amplia evidencia de que el efecto hipocolesterolemizante de los esteroides vegetales es aditivo al conseguido con estatinas (23) y algunos estudios demuestran su eficacia al asociarse con ezetimiba (24,25). Los esteroides vegetales no suplen el tratamiento farmacológico adecuadamente prescrito que junto con los cambios nutricionales no debe ser interrumpido.
- En adultos y niños (> 6 años) con hipercolesterolemia familiar, como complemento del estilo de vida saludable y el tratamiento farmacológico que requieren estos pacientes (26). No se recomienda el uso de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales para niños menores de 6 años (27).

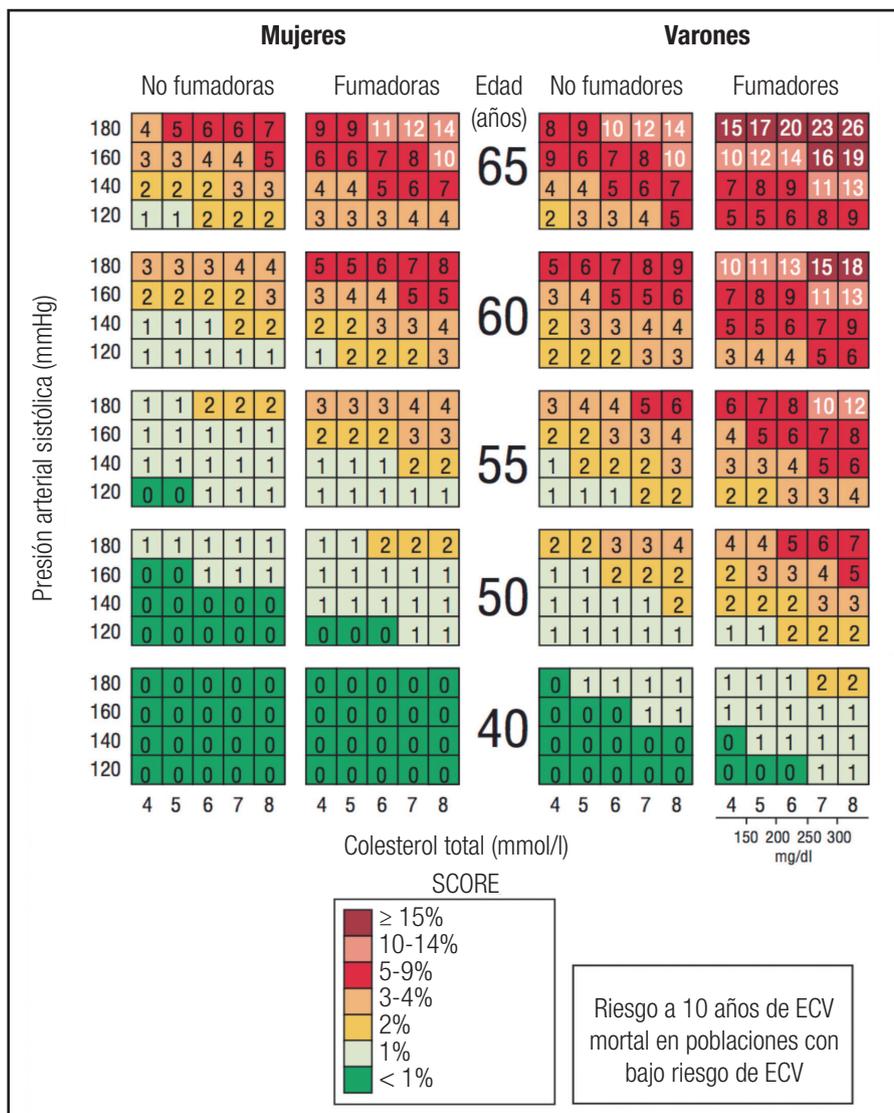
**CONCLUSIONES**

El consumo diario de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales en cantidades de 2 a 3 g/día es eficaz en la reduc-

**Tabla II. Recomendaciones de objetivos de control de c-LDL por las diferentes categorías de riesgo cardiovascular (7)**

RCV	Características definitorias	Objetivo c-LDL
Muy alto	Enfermedad cardiovascular (ECV) documentada por imagen de manera inequívoca. La ECV incluye IAM previo, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, accidente cerebro-vascular, isquemia aguda transitoria, aneurisma aórtico y enfermedad arterial periférica. La ECV documentada inequívocamente por imagen incluye la presencia de placa en la angiografía coronaria o ecografía carotídea. No incluye cierto aumento de parámetros de imágenes continuos como GIMc DM con daños en órganos diana como proteinuria o con un factor de riesgo mayor como tabaquismo, hipercolesterolemia importante e hipertensión significativa Riesgo a 10 años según SCORE ≥ 10 ERC con FGe < 30 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	< 70 mg/dL o, al menos, reducción ≥ 50% en el caso de que el c-LDL fuera de 70 a 135 mg/dL sin recibir farmacológico
Alto	Riesgo a 10 años según tabla SCORE ≥ 5% y < 10% La mayoría de las demás personas con DM (excepto jóvenes con DM tipo 1 sin factores de riesgo mayores, que pueden tener un riesgo bajo o moderado) Factor de riesgo aislados muy elevados, sobre todo colesterol > 8 mmol/l (310 mg/dL) (p. ej. en la hipercolesterolemia familiar) o PA ≥ 180/110 ERC con FGe 30-60 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	< 100 mg/dL o, al menos, reducción ≥ 50% en el caso de que el c-LDL fuera de 100 a 200 mg/dL sin recibir farmacológico
Moderado	Riesgo a 10 años según tabla SCORE ≥ 1% y < 5%	< 115 mg/dL
Bajo	Riesgo a 10 años según tabla SCORE < 1%	< 115 mg/dL

RCV: riesgo cardiovascular; c-LDL: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad; ERC: enfermedad renal crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FGe: filtrado glomerular estimado; GIMc: grosor íntima-media; PA: presión arterial.



**Figura 2.** Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) fatal en poblaciones con riesgo bajo de ECV (7, 12).

ción de las concentraciones plasmáticas de c-LDL alrededor del 10-12%.

La ingesta de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales puede ocasionar una modesta reducción de las concentraciones de carotenoides en plasma. Es recomendable asegurar un consumo adecuado de frutas y verduras para compensar esta posible disminución.

Los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales pueden ser útiles en personas con concentraciones elevadas de colesterol plasmático y con RCV global bajo/moderado, que no precisen tratamiento farmacológico.

El efecto hipocolesterolemiante de los fitoesteroides puede ser útil en pacientes que reciben tratamiento farmacológico y que no alcanzan los objetivos terapéuticos de c-LDL, o que presentan intolerancia a las estatinas.

La administración conjunta de los esteroides vegetales con estatinas genera un efecto hipocolesterolemiante aditivo y habitualmente superior al obtenido cuando se dobla la dosis de estatina.

En definitiva, la eficacia y seguridad de los esteroides vegetales apoyan su utilización como una estrategia no farmacológica para el logro de los objetivos de c-LDL propuestos por las guías de práctica clínica y, en consecuencia, para la disminución del RCV global.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Ostlund RE Jr. Phytosterols in human nutrition. Annu Rev Nutr 2002;22: 533-49.
- Klingberg S, Andersson H, Mulligan A, Bhaniani A, Welch A, Bingham S, et al. Food sources of plant sterols in the EPIC Norfolk population. Eur J Clin Nutr 2008;62(6):695-703.

3. Klingberg S, Ellegård L, Johansson I, Hallmans G, Weinehall L, Andersson H, et al. Inverse relation between dietary intake of naturally occurring plant sterols and serum cholesterol in northern Sweden. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):993-1001.
4. Pollak OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953;7(5):702-6.
5. Meco JF, Pascual V, Solà R. La utilización de los esteroles vegetales en la práctica clínica: de la química a la clínica. *Clin Investig Arterioscler* 2016;28(6):283.
6. Diario Oficial de la Unión Europea L277/3. Reglamento de la Comisión Europea número 983/2009 de la Comisión de 21 de octubre de 2009 sobre la autorización o la denegación de autorización de determinadas declaraciones de propiedades saludables en los alimentos relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños. Disponible en: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=O-J.L:2009:277:0003:0012:ES:PDF>
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
8. Hunter PM, Hegele RA. Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(5):278-288.
9. Plat J, Baumgartner S, Mensink RP. Mechanisms Underlying the Health Benefits of Plant Sterol and Stanol Ester Consumption. *J AOAC Int* 2015;98(3):697-700.
10. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr* 2014;112(2):214-9.
11. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):346-60.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(11):NP1-NP96.
13. Diario Oficial de la Unión Europea L182/27. Reglamento de la Unión Europea número 686/2014 de la Comisión de 20 de junio de 2014 por el que se modifican los Reglamentos (CE) nº 983/2009 y (UE) nº 384/2010 en lo que se refiere a las condiciones de uso de determinadas declaraciones de propiedades saludables relativas al efecto de los fitoesteroles y fitoesteranos en la reducción del colesterol LDL en la sangre. Disponible en: <http://eurlex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0686&from=ES>
14. Plat J, van Onselen EN, van Heugten MM, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(9):671-7.
15. Doornbos AM, Meynen EM, Duchateau GS, van der Knaap HC, Trautwein EA. Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single-dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(3):325-33.
16. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, et al. The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: a pooled analysis of 12 randomised controlled trials. *Eur J Nutr* 2013;52(1):153-60.
17. Diario Oficial de la Unión Europea L97/44. Reglamento de la Comisión Europea número 608/2004 de la Comisión de 31 de marzo de 2004 relativo al etiquetado de alimentos e ingredientes alimentarios con fitoesteroles, ésteres de fitosterol, fitostanoles o ésteres de fitostanol añadidos. Disponible en: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=O-J.L:2004:097:0044:0045:ES:PDF>
18. Silbernagel G, Genser B, Nestel P, März W. Plant sterols and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2013;24(1):12-7.
19. Genser B, Silbernagel G, De Backer G, Bruckert E, Carmena R, Chapman MJ, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33(4):444-51.
20. Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(1):92-125.
21. Merino J, Masana L, Guijarro C, Ascaso J, Lagares M, Civeira F. Recomendaciones para la utilización clínica de los alimentos enriquecidos con fitoesteroles/fitoesteranos en el manejo de la hipercolesterolemia. *Clin Invest Arterioscl* 2014;26(3):147-58.
22. Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2009;28(5):517-24.
23. Meco JF, Pascual V. Guía de Alimentación Cardiosaludable en Atención Primaria 2007. Barcelona: Ed Innuo. Disponible en: <http://www.institutoflora.com/pdf/Alimentacion-Cardiosaludable-en-Atencion-Primaria-Guia-Instituto-Flora.pdf>
24. Jakuj L, Trip MD, Sudhop T, von Bergmann K, Kastelein JJ, Vissers MN. Inhibition of cholesterol absorption by the combination of dietary plant sterols and ezetimibe: effects on plasma lipid levels. *J Lipid Res* 2005;46(12):2692-8.
25. Lin X, Racette SB, Lefevre M, Ma L, Speare CA, Steger-May K, et al. Combined effects of ezetimibe and phytosterols on cholesterol metabolism: a randomized, controlled feeding study in humans. *Circulation* 2011;124(5):596-601.
26. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al; International Familial Hypercholesterolemia Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(7):849-54.
27. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36(36):2425-37.

## Enfoque: Promoción de la salud cardiovascular (III)

# Nutrición y salud cardiovascular



Silvia Berciano<sup>a</sup> y José M. Ordovás<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> IMDEA Alimentación, Madrid, España

<sup>b</sup> Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

<sup>c</sup> United States Department of Agriculture Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

### Palabras clave:

Dieta  
Metanálisis  
Prevención  
Enfermedades cardiovasculares

### RESUMEN

Se han publicado multitud de estudios sobre la relación entre el riesgo de enfermedad cardiovascular y diversos nutrientes, alimentos y patrones de alimentación. A pesar del concepto bien aceptado de que la dieta tiene una influencia significativa en el desarrollo y la prevención de la enfermedad cardiovascular, los alimentos considerados saludables o perjudiciales han variado con el paso de los años. Esta revisión tiene como objetivo resumir la evidencia científica existente sobre el efecto cardioprotector de los alimentos y nutrientes que se ha considerado saludables y el de aquellos a los que se ha atribuido un carácter no saludable en algún momento de la historia. Para este fin, se ha revisado la literatura científica más reciente empleando las palabras clave *foods* y *nutrients* (p. ej., carne, omega-3) y términos relacionados con la enfermedad cardiovascular (p. ej., enfermedades cardiovasculares, ictus). Se ha hecho especial énfasis en los metanálisis y las revisiones Cochrane. En general, son escasos los estudios de intervención con un nivel de evidencia alto que respaldan los efectos beneficiosos de los alimentos saludables (como frutas y verduras), mientras que la evidencia que respalda los argumentos en contra de los alimentos considerados menos saludables (como las grasas saturadas) parece haberse debilitado con la evidencia más reciente. En resumen, la mayor parte de la evidencia que respalda los efectos beneficiosos y nocivos de alimentos y nutrientes se basa en estudios epidemiológicos observacionales. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados revelan un cuadro más confuso, en el que la mayoría de los estudios muestran unos efectos muy pequeños en uno u otro sentido; la evidencia más sólida es la que procede de los patrones de alimentación. El conocimiento actual de la relación entre dieta y riesgo de enfermedad cardiovascular requiere unas recomendaciones más individualizadas, basadas en técnicas de genómica.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Nutrition and Cardiovascular Health

### ABSTRACT

A multitude of studies have been published on the relationship between cardiovascular disease risk and a variety of nutrients, foods, and dietary patterns. Despite the well-accepted notion that diet has a significant influence on the development and prevention of cardiovascular disease, the foods considered healthy and harmful have varied over the years. This review aims to summarize the current scientific evidence on the cardioprotective effect of those foods and nutrients that have been considered healthy as well as those that have been deemed unhealthy at any given time in history. For this purpose, we reviewed the most recent literature using as keywords *foods* and *nutrients* (ie, meat, omega-3) and cardiovascular disease-related terms (ie, cardiovascular diseases, stroke). Emphasis has been placed on meta-analyses and Cochrane reviews. In general, there is a paucity of intervention studies with a high level of evidence supporting the benefits of healthy foods (ie, fruits and vegetables), whereas the evidence supporting the case against those foods considered less healthy (ie, saturated fat) seems to be weakened by most recent evidence. In summary, most of the evidence supporting the benefits and harms of specific foods and nutrients is based on observational epidemiological studies. The outcome of randomized clinical trials reveals a more confusing picture with most studies providing very small effects in one direction or another; the strongest evidence comes from dietary patterns. The current status of the relationship between diet and cardiovascular disease risk calls for more tailored recommendations based on genomic technologies.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Keywords:

Diet  
Meta-analysis  
Prevention  
Cardiovascular diseases

\* Autor para correspondencia: United States Department of Agriculture Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, MA 02111, Estados Unidos.

Correo electrónico: [jose.ordovas@tufts.edu](mailto:jose.ordovas@tufts.edu) (J.M. Ordovás).

## Abreviaturas

DM: diabetes mellitus  
EC: enfermedad coronaria  
ECV: enfermedad cardiovascular  
FyV: frutas y verduras

## INTRODUCCIÓN

«Una dieta y un estilo de vida saludables son las mejores armas para luchar contra la enfermedad cardiovascular» (ECV). Serán muy pocas las personas que estén en desacuerdo con esta afirmación extraída de la página web de la *American Heart Association*<sup>1</sup>. Sin embargo, hay discrepancias respecto a cuáles son los componentes de una dieta saludable. Ciertos alimentos han superado la prueba del tiempo y se ha considerado que son saludables para el corazón en todas las ediciones de guías y recomendaciones alimentarias. Esta breve relación incluye las frutas, las verduras y los cereales integrales. Otros alimentos que actualmente se puede considerar saludables, como el aceite de oliva, el pescado y los frutos secos, han estado incluidos en la lista de productos no saludables en un momento u otro de la historia reciente.

Esta revisión se centra en la evidencia más reciente sobre los alimentos (p. ej., frutas y verduras [FyV]) y nutrientes (como fibra y omega-3) hoy «saludables» en cuanto a la salud cardiovascular. Como contrapunto, se evalúa también el conocimiento actual sobre la relación entre los alimentos más populares considerados desfavorables (es decir, huevos, productos lácteos, carnes y sal) y el riesgo de ECV.

## PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES CON LA DIETA: LOS PRODUCTOS SALUDABLES «PERENNEMENTE»

### Frutas y verduras

Las FyV se han considerado siempre alimentos que fomentan la salud. Esto se debe a la asociación existente entre el mayor consumo de estos productos y la reducción del riesgo de sufrir enfermedades crónicas, como la ECV. En consecuencia, las guías alimentarias actuales recomiendan un aumento del consumo de FyV hasta  $\geq 5$  raciones al día.

La evidencia actual se basa en gran parte en numerosos estudios de cohorte prospectivos que han mostrado asociaciones uniformes entre aumento del consumo de FyV y reducción del riesgo tanto de enfermedad coronaria (EC) como de ictus. Sin embargo, estos estudios no tienen el máximo nivel de evidencia científica. En cambio, el número de ensayos de intervención controlados (que aportan un nivel de evidencia científica superior) en los que se ha investigado la relación entre el consumo de FyV y las variables de valoración clínicas es escaso. No obstante, los resultados de dichos estudios respaldan la existencia de asociaciones entre aumento del consumo de FyV y mejora de la presión arterial y la función microvascular, mientras que las asociaciones con las concentraciones de lípidos en plasma, el riesgo de diabetes mellitus (DM) y el peso corporal aún no se han establecido firmemente.

En un reciente informe basado en la *Health Survey for England*, se ha estudiado los hábitos alimentarios de 65.226 personas representativas de la población inglesa entre 2001 y 2013. Se observó que el consumo  $\geq 7$  raciones diarias de FyV reduce los riesgos específicos de muerte por cáncer y por cardiopatía en el 25 y el 31% respectivamente<sup>2</sup>. Este informe también puso de manifiesto que las verduras tienen un efecto beneficioso para la

salud significativamente mayor que las frutas. Estos resultados pueden resultar desalentadores para la mayoría de las personas que no han alcanzado ni siquiera el objetivo actual de «5 al día»; sin embargo, es importante subrayar que, sea cual fuere el punto de partida, los datos indican que el mayor consumo de FyV aporta siempre un beneficio. Es interesante señalar que estos investigadores no observaron ningún beneficio significativo con el consumo de zumos de fruta. Paradójicamente, parece que la fruta congelada o envasada aumenta el riesgo de muerte un 17% por porción<sup>2</sup>. Sin embargo, debe señalarse que la encuesta no diferenció entre fruta envasada y congelada, por lo que esta observación es difícil de interpretar. Además, el enfoque experimental utilizado por estos investigadores se ve afectado por muchos factores de confusión, como el escaso acceso a FyV frescas para las personas que tienen trastornos de salud preexistentes o estilos de vida complicados o las que viven en zonas desfavorecidas.

En conclusión, hasta el momento la evidencia que indica que el consumo de FyV reduce el riesgo de ECV se limita en gran parte a la epidemiología observacional, y serán necesarios nuevos estudios de intervención para establecer la relación real existente. No obstante, la evidencia observacional apunta a una reducción continua del riesgo con el aumento del consumo de FyV, y el beneficio máximo lo aporta el consumo de verduras.

### Fibra de la dieta

El término «fibra de la dieta» engloba una amplia variedad de moléculas, cuyas características estructurales y funcionales pueden presentar grandes diferencias. Se tiende a clasificar las fibras como «insolubles» o «solubles». Las fibras insolubles, como celulosa y lignina, son no hidrolizables y apenas sufren fermentación, mientras que las fibras solubles, como pectina, inulina, guar o betaglucano, no se hidrolizan en el estómago, pero pueden ser fermentadas por la microbiota intestinal. El principal efecto fisiológico asociado al consumo de fibras insolubles es la reducción del tiempo de tránsito intestinal: su efecto de formación de volumen y retención de agua fomenta un aumento de la masa fecal y facilita el movimiento del alimento por el intestino, debido a la estimulación mecánica de las paredes intestinales. La distensión causada aumenta también la sensación de saciedad y puede contribuir a reducir el consumo calórico. Además, se ha propuesto que la aceleración del tránsito intestinal reduce el riesgo de contraer ciertos tipos de cáncer (en especial el colorrectal) mediante la reducción del tiempo de exposición/interacción entre el epitelio intestinal y posibles agentes cancerígenos, además del efecto de dilución causado por un aumento de la capacidad de retención de agua.

En cambio, las principales propiedades fisicoquímicas de las fibras solubles que caracterizan sus efectos son la viscosidad, la capacidad de formación de geles y la fermentabilidad. El aumento de la viscosidad enlentece el vaciado gástrico (lo que contribuye a la saciedad) y aumenta el tiempo de tránsito; sin embargo, la interacción entre nutrientes, enzimas y epitelio intestinal se ve limitada por la capacidad de las fibras en la formación de geles, que son capaces de «atrapar» moléculas como el colesterol y la glucosa y reducir su biodisponibilidad. Esto contribuye a producir la estabilización de la respuesta de glucosa e insulina y reduce la absorción del colesterol de la dieta. La tercera propiedad importante, la fermentabilidad, proporciona otro mecanismo con el cual la fibra de la dieta ayuda a reducir la concentración de lipoproteínas de baja densidad en la sangre: los ácidos grasos de cadena corta producidos por las bacterias del colon capaces de fermentar la fibra reducen la síntesis de colesterol en el hígado inhibiendo la HMG-CoA reductasa. Aparte de este efecto, hay otras consideraciones importantes relativas a la activación linfocitaria, la

**Tabla 1**  
Estudios y metanálisis en los que se ha examinado la asociación entre el consumo de fibra en la dieta y la enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria y el riesgo de ictus

Referencia	Características del estudio	Análisis estadístico y comparaciones	Resultados relevantes
Threapleton et al <sup>3</sup>	22 estudios de cohorte que presentan asociaciones entre consumo de fibra y ECV y/o EC con un seguimiento mínimo de 3 años	RR (IC95%) para un aumento de la cantidad de fibra de 7 g/día	Total de fibra: ECV, 0,91 (0,88-0,94) <sup>*</sup> ; EC, 0,91 (0,87-0,94) <sup>*</sup>
Threapleton et al <sup>4</sup>	8 estudios de cohorte que presentan asociaciones entre consumo de fibra y riesgo de ictus hemorrágico o isquémico	RR (IC95%) para un aumento de la cantidad de fibra de 7 g/día	Total de fibra: ictus hemorrágico o isquémico, 0,93 (0,88-0,98) <sup>*</sup>
Chen et al <sup>5</sup>	6 estudios de cohorte prospectivos en los que se evalúa la asociación entre consumo de fibra en la dieta y el riesgo de ictus	RR (IC95%) para el consumo de fibra más alto en comparación con el más bajo	Riesgo total de ictus: 0,87 (0,77-0,99) <sup>*</sup> ; ictus hemorrágico: 0,86 (0,70-1,06); ictus isquémico: 0,83 (0,72-0,96) <sup>*</sup>

EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

<sup>\*</sup> Efectos/asociaciones estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

inhibición de la proliferación celular y los efectos antiinflamatorios, y la actividad de fijación de ácidos biliares que ejerce la fibra de la dieta, que actúan como secuestrador. El efecto prebiótico de las fibras fermentables, que no actúan únicamente como sustrato del crecimiento microbiano, sino que también modifican el pH del intestino de una forma que fomenta el crecimiento de bacterias beneficiosas como los lactobacilos, es otro aspecto importante que es preciso tener en cuenta para evaluar de qué forma afectan las diferentes fibras a la salud humana.

A pesar de conocerse las diferentes propiedades y los efectos en la salud que pueden tener los diversos tipos y orígenes de fibra, la mayor parte de los estudios han aportado datos insuficientes, lo cual impide una evaluación independiente de los riesgos de enfermedad asociados. Sin embargo, el consumo total de fibra se asocia de manera uniforme a una pequeña reducción del riesgo de ECV, EC e ictus. Los estudios examinados para obtener una imagen más clara del conocimiento actual respecto a esta asociación se presentan en la [tabla 1](#).

Todas las revisiones existentes llegan a la conclusión de que las dietas ricas en fibra se asocian de manera significativa a menor riesgo de ictus, ECV y EC. Esta asociación inversa refuerza lo indicado en las guías actuales, que recomiendan un aumento del consumo de fibra, aunque los estudios que han descrito resultados relativos a fracciones de la fibra son demasiado escasos para establecer recomendaciones específicas sobre fibra soluble/insoluble y los tipos de orígenes de esas fibras. Los análisis de dosis-respuesta han identificado unos valores de corte que no han sido validados, y parece que muestran amplias diferencias entre los diferentes tipos de fibra. El estudio más amplio sobre este tema indica que no se ha verificado la existencia de un efecto umbral y que el mensaje que retener debe ser más bien que «cuanto mayor es el consumo de fibra, mayor es la protección».

Otra limitación para determinar el consumo y las fracciones de fibra a partir de cuestionarios de frecuencia alimentaria parece ser que el consumo de fibra no solo está intensamente relacionado con un estilo de vida saludable (los individuos con el mayor consumo tienden a interesarse por la salud, no fumar y realizar más actividad física), sino que lo determina el consumo de diversos productos (sobre todo frutas, verduras, legumbres y cereales integrales) de los que se considera que de por sí fomentan también la salud, debido en parte a su contenido de fibra y en parte a otros compuestos que pueden participar en el efecto observado al evaluar la relación entre la fracción de fibra y el riesgo cardiovascular.

Los resultados generales indican que un aumento del consumo total de fibra contribuye a reducir el riesgo de ECV, EC e ictus, pero serán necesarios nuevos estudios para explorar el efecto de diferentes fibras y orígenes de fibras en la salud cardiovascular,

perfeccionar las guías de alimentación y establecer la causalidad mediante ensayos controlados y aleatorizados.

### Té verde, café y bebidas alcohólicas

Se ha considerado al té verde una bebida saludable desde hace miles de años. Los emperadores chinos apreciaban sus propiedades recuperadoras y creían que podía prolongar la vida y mejorar la función mental. Actualmente, el té verde se consume en todo el planeta y se ha atribuido diversos efectos beneficiosos a su toma regular, como la reducción del riesgo de sufrir enfermedades que van desde ciertos tipos de cáncer hasta la demencia y la obesidad. Lo que muestran los estudios no es tan claro. Por lo que respecta a la ECV, el consumo regular de té verde se ha relacionado con pequeñas reducciones de los factores de riesgo de ECV, como el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y la presión arterial<sup>6</sup>, que pueden tener relevancia clínica. Sin embargo, el número de estudios revisados es demasiado bajo para poder extraer conclusiones definitivas, y hay una importante falta de datos de seguimiento a largo plazo y de eventos cardiovasculares para valorar los efectos del consumo de té verde a largo plazo.

El vino y el café son dos bebidas que, de manera similar al té verde, contienen una amplia variedad de sustancias fitoquímicas que se han asociado a un efecto protector contra la enfermedad cardíaca. Aunque se ha estudiado intensivamente estos compuestos, en su mayor parte polifenoles, en las últimas dos décadas, los efectos principales del consumo de vino (o de bebidas alcohólicas en general) y café continúan siendo los atribuidos al etanol y la cafeína respectivamente. Las revisiones recientes indican que la cerveza y en especial el vino tinto<sup>7,8</sup> se asocian a una mayor reducción del riesgo de ECV debido a su alto contenido de polifenoles. De manera general, la evidencia señala la existencia de una asociación en forma de J entre el consumo de alcohol y los riesgos de EC, por cuanto un consumo moderado de alcohol (p. ej., dos vasos de vino al día) causa un aumento significativo de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad y una reducción del riesgo de EC, mientras que el riesgo de enfermedad para un consumidor intenso sería el doble de alto<sup>9</sup>.

Los efectos protectores del café frente a la ECV no están bien establecidos. Un consumo moderado de café (2 a 4 tazas al día) no ha mostrado ningún efecto adverso a largo plazo y algunos autores incluso apuntan una asociación protectora. Sin embargo, es bien sabido que un consumo excesivo de cafeína conduce a hipertensión, y en particular el café no filtrado contribuye a elevar la concentración sérica de lipoproteínas de baja densidad, colesterol total y triglicéridos<sup>10</sup>. Es importante señalar que los efectos mencionados están sujetos a diferencias interpersonales, puesto que hay muchos polimorfismos genéticos que se sabe que afectan a diferentes enzimas que intervienen en su metabolismo.

**Tabla 2**

Estudios y metanálisis en los que se examina la relación entre consumo de huevos y el riesgo de enfermedad cardiovascular, muerte cardiaca y diabetes mellitus tipo 2

Referencia	Características del estudio	Análisis estadístico y comparaciones	Resultados relevantes
Shin et al <sup>15</sup>	22 estudios de cohorte prospectivos, con entre 1.600 y 90.735 participantes y un tiempo de seguimiento de 5,8 a 20,0 años	HR (IC95%): categoría más alta ( $\geq 1$ huevo/día) frente a la más baja ( $< 1$ huevo/semana o nunca)	ECV, 0,96 (0,88-1,05); CI, 0,97 (0,86-1,09); ictus, 0,92 (0,56-1,50); DM2, 1,42 (1,09-1,86)*; participantes con DM2 solamente: ECV, 1,69 (1,09-2,62)*
Rong et al <sup>16</sup>	17 estudios de cohorte prospectivos: 9 sobre EC con 3.081.269 años-persona y 5.847 casos incidentes; 8 sobre ictus con 4.148.095 años-persona y 7.579 casos incidentes	RR (IC95%) para un aumento de consumo de 1 huevo al día	EC, 0,99 (0,85-1,15); ictus, 0,91 (0,81-1,02); ictus hemorrágico, 0,75 (0,57-0,99)*; participantes diabéticos: 1,54 (1,14-2,09)*
Li et al <sup>17</sup>	14 estudios prospectivos y transversales con un total de 320.778 participantes	RR (IC95%) para el consumo de huevos más alto frente al más bajo	ECV, 1,19 (1,02-1,38); ECV en DM2, 1,83 (1,42-2,37)*; DM2, 1,68 (1,41-2,00)*
Zazpe et al <sup>18</sup>	14.185 graduados universitarios: mediana de seguimiento, 6,1 años; 91 casos de ECV	HR (IC95%): categoría más alta ( $> 4$ huevos/semana) frente a la más baja ( $< 1$ huevo/semana)	ECV, 1,10 (0,46-2,63)

CI: cardiopatía isquémica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

\* Efectos/asociaciones estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

### PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR MEDIANTE LA DIETA: EL PESCADO AZUL COMO EJEMPLO DE ALIMENTO «PÉNDULO»

El pescado azul, al igual que otros alimentos ricos en grasas, como el aceite de oliva, estuvo en la lista de alimentos «poco saludables» debido a su elevado contenido de grasas. Sin embargo, su suerte cambió cuando la investigación llevada a cabo a comienzos de los años setenta observó que una dieta rica en grasas omega-3 procedentes del pescado azul era beneficiosa para la salud, y en especial para la salud relativa a las ECV<sup>11</sup>. Estos efectos han sido analizados en miles de estudios durante los últimos 50 años, y sus resultados se han examinado ampliamente en revisiones y metanálisis. Sin embargo, continúa habiendo amplias discrepancias en cuanto a sus efectos en diferentes fenotipos de enfermedad intermedia y final y las dosis óptimas, así como respecto a su relación con los ácidos grasos omega-6 u otros componentes de la dieta.

Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados (48 estudios que incluyeron a 36.913 individuos) no han mostrado reducción del riesgo de mortalidad total ni del conjunto de eventos cardiovasculares en las personas que toman grasas omega-3 suplementarias. En consecuencia, a pesar del efecto conocido de la grasa omega-3 en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, no hay pruebas inequívocas de que las grasas omega-3 de la dieta o de suplementos modifiquen la mortalidad total o el conjunto de eventos cardiovasculares en la población general o en poblaciones de alto riesgo. De hecho, un estudio reciente<sup>12</sup> plantea ciertas dudas respecto a la validez de las premisas utilizadas para respaldar la hipótesis inicial sobre omega-3 y ECV<sup>11</sup>.

### PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR MEDIANTE LA DIETA: LOS ALIMENTOS «ACUSADOS»

«Está bien aceptado que el consumo de alimentos ricos en grasas saturadas y colesterol, como las carnes, la yema del huevo y los productos lácteos ricos en grasas, se asocia a un aumento del riesgo de ECV»<sup>13</sup>. Esta frase, que se basa en lo indicado en una revisión muy reciente, se encuentra casi inalterada en toda la literatura científica. Tiene gran interés observar que el contenido de la frase es, a la vez, cierto y equívoco. La parte cierta es que el concepto está «bien aceptado», mientras que el aspecto equívoco corresponde a la diferencia entre estar «aceptado» y estar «establecido».

Una mirada retrospectiva en la historia del concepto pone de relieve que la raíz de la pretendida asociación está en la «hipótesis dieta-corazón» (o más exactamente «las hipótesis») de dieta-corazón» de hace 100 años, ya que ha habido diferentes tendencias en cuanto a esta conexión. El éxito inicial de la hipótesis

se basó en su razonamiento lógico, cartesiano, y en su simplicidad: a) las grasas saturadas elevan la concentración sanguínea de colesterol; b) el colesterol se deposita en las arterias, y c) esto da lugar a la EC. Sin embargo, a pesar de la creencia general, esta hipótesis no ha sido probada con el nivel más alto de evidencia científica. No obstante, la relación suele presentarse como un dogma y ha llevado a etiquetar ciertos alimentos, como los antes mencionados, como productos aterógenos. Además, aunque la hipótesis inicial atribuyó la relación a las grasas saturadas, y en algunos casos al colesterol, con los años se ha considerado aterógenos a todos los tipos de grasas, y una dieta con pocas grasas ha pasado a ser sinónimo de dieta saludable.

### Huevos

La introducción de los huevos en la dieta es anterior a la aparición en la evolución de *Homo sapiens* e incluso a la separación evolutiva respecto a los primates no humanos. Aunque la alimentación de los monos tanto del Viejo como del Nuevo Mundo se basa mayoritariamente en productos vegetales, cuando viven en libertad complementan su consumo nutricional con insectos, pequeños mamíferos y huevos. En consecuencia, nuestro genoma no es extraño al consumo de este alimento y su alto contenido de colesterol. Además, dada su disponibilidad en todo el mundo, los huevos pueden haber tenido un papel importante en la nutrición de nuestros ancestros y, por igual motivo, así como por su coste bajo, es posible que tengan también esta ventaja en el futuro, dada la escasez de alimentos prevista para alimentar a la población mundial en las próximas décadas. No es de extrañar que los huevos sean una fuente importante de nutrientes como proteínas, grasas no saturadas, vitaminas liposolubles, folato, colina y minerales. El posible contrapunto deriva del hecho de que, en promedio, un huevo contiene 200 mg de colesterol y, aunque durante milenios se ha considerado a los huevos un alimento deseable, tal como muestran las recetas y los registros escritos, su destino puede haber cambiado durante las últimas décadas del siglo xx, y tanto la *American Heart Association* como la guía de alimentación para estadounidenses de 2010 recomiendan que el consumo diario de colesterol en la dieta se mantenga por debajo de los 300 mg<sup>14</sup> con objeto de reducir el colesterol en sangre y atenuar el riesgo de EC. El fundamento de esta recomendación continúa estando ligado a la hipótesis dieta-corazón, a pesar de que no hay evidencia científica firme que demuestre que el consumo de huevos está directamente relacionado con el riesgo de ECV. En cambio, la evidencia epidemiológica ha mostrado de manera uniforme que es improbable que el consumo de 1 huevo al día tenga repercusión significativa alguna en el riesgo de ECV de las personas sanas.

De igual modo, la relación entre el consumo de huevos y la elevación clínicamente relevante de las concentraciones plasmáticas de colesterol ha sido poco uniforme, y se remonta a los años treinta y cuarenta. Cabe resaltar aquí algunos estudios y metanálisis recientes que resumen la evidencia aportada por los estudios epidemiológicos (tabla 2).

Los investigadores del estudio HELENA<sup>19</sup> utilizaron un enfoque diferente que los estudios incluidos en la tabla 2. En este caso, y teniendo en cuenta la franja de edades de la población estudiada, se hizo especial énfasis en los factores de riesgo de ECV en vez de en la enfermedad en sí, y se calculó una puntuación de riesgo de ECV como medida del riesgo total del perfil de ECV. Los resultados del estudio HELENA indican que el consumo de huevos no se asoció al perfil lipídico, la adiposidad, la resistencia a la insulina, la presión arterial, la buena función cardiorrespiratoria ni la puntuación integrada de riesgo de ECV.

En general, la evidencia actual respalda que el consumo de huevos no se asocia a riesgo de ECV, EC o muerte cardiaca en la población general y puede tener incluso un valor protector contra el ictus hemorrágico. En cambio, el consumo de huevos puede asociarse a un aumento de la incidencia de DM tipo 2 en la población general y de la comorbilidad de ECV en los pacientes diabéticos<sup>15</sup>. La asociación positiva entre consumo de huevos y DM tipo 2 merece estudio más detallado, especialmente en el contexto del aumento previsto de la prevalencia mundial de DM tipo 2.

En consecuencia, parece que los resultados más recientes exoneran a los huevos de su pretendido papel de significativo factor alimentario de la epidemia de ECV. Sin embargo, es importante resaltar que esto se basa en la interpretación actual de estudios epidemiológicos y observacionales, con un considerable grado de confusión y sesgo. Además, todos somos conscientes de las inexactitudes y subjetividades asociadas a la información sobre la alimentación. La información acerca del consumo de huevos, como la de cualquier otro alimento, la proporciona el propio individuo, y la mala memoria, junto con la infranotificación de los alimentos que en el momento de la entrevista se consideraba negativos, puede producir resultados paradójicos. Además, es casi imposible disponer de un registro fiable del consumo de huevos enteros o huevos sin yema, y es más difícil aún saber el consumo de huevos como ingrediente de recetas mixtas y alimentos elaborados.

Este ir y venir histórico acerca del daño o el beneficio producido por el consumo de huevos en relación con la ECV podría resolverse con ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados para esclarecer el papel del consumo de huevos en la incidencia de ECV. Sin embargo, es improbable que esto ocurra en un futuro próximo, por cuanto la posición oficial respecto al consumo de huevos continúa siendo negativa. A diferencia del estudio PREDIMED (Prevención con Dieta MEDiterránea), que utilizó alimentos que habían sido reivindicados (como aceite de oliva y frutos secos), en el contexto actual será difícil poner en marcha una intervención alimentaria que, según los criterios actuales, podría comportar un riesgo para las personas. Mientras se siga confiando en datos experimentales, serán necesarias mejoras importantes en el diseño experimental y la obtención de datos. A este respecto, es importante tener en cuenta que la absorción de colesterol presenta grandes diferencias interindividuales y solo una quinta parte de la población puede responder con aumentos del colesterol plasmático a la presencia de colesterol en la dieta. Así pues, es importante identificar los determinantes genéticos de esta variabilidad y utilizar ese conocimiento para estratificar los futuros análisis. Además, son necesarios biomarcadores objetivos del consumo de huevos para superar los sesgos actuales y el bajo nivel de recuerdo. Por otro lado, la preparación de los alimentos puede ser igual de importante que el alimento en sí, y todo ello debe integrarse con los patrones alimentarios, puesto que los alimentos se consumen en combinaciones diferentes según cuáles sean las preferencias culturales.

En resumen, la evidencia más actualizada indica que los huevos pueden formar parte de una dieta saludable; sin embargo, como ocurre con cualquier otro alimento, evitar los extremos puede ser la recomendación más razonable para los individuos sanos. Persiste la preocupación en el caso de pacientes con DM tipo 2 para quienes la evidencia existente respalda lo indicado en las guías actuales en cuanto a limitar el consumo de huevos.

### Carne/grasas saturadas

Otra de las normas de la hipótesis dieta-corazón es la restricción del consumo de carne, debido a su contenido en grasas saturadas y colesterol. El concepto de que el consumo de carne se asocia al riesgo de ECV se ha reflejado en las guías de alimentación que resaltan la elección de carnes magras. Sin embargo, la situación es menos clara en investigación. La asociación entre el consumo de carne y la incidencia de enfermedades crónicas y mortalidad se ha evaluado durante las últimas décadas en centenares de estudios epidemiológicos observacionales. A pesar de esta abundancia de datos, no está claro si un mayor consumo de grupos específicos de carne (p. ej., carne roja no elaborada, elaborada o total) o de una carne concreta (como de ternera o de cerdo) contribuye de manera independiente a producir el riesgo de enfermedad o si ello forma parte de una dieta y un patrón de alimentación y estilo de vida más amplios que sean, en última instancia, causa de la enfermedad. A este debate se añade la falta de uniformidad y las incertidumbres existentes en los estudios observacionales de dieta y enfermedad crónica. De hecho, el riesgo relativo (RR) de la mayoría de los estudios, incluidos los que abordan el consumo de carne y el riesgo de enfermedad, a menudo están próximos al valor nulo (1,0) y están entre 0,8 y 1,2, lo cual se considera una asociación «débil». En consecuencia, a pesar de la abundante investigación existente, las asociaciones entre el consumo de carne y el riesgo y la mortalidad por ECV pueden no estar tan bien establecidas como generalmente se piensa. En consecuencia, un mejor conocimiento de la relación real entre los diferentes tipos de carne y la elaboración de esta y la identificación de los factores que subyacen a esa relación serán fundamentales para establecer las directrices futuras, informar a los consumidores y proponer reformulaciones de los alimentos<sup>20</sup>.

Se han realizado varios estudios individuales y metanálisis centrados en la relación entre la carne de la dieta y la mortalidad por ECV y total (tabla 3), que han conducido a una situación menos clara que la que se da en el caso del consumo de huevos.

Dichos análisis respaldan que hay asociación entre consumo de carne roja y mortalidad total y relacionada con la ECV, así como con el riesgo de ECV, ictus isquémico y DM tipo 2. Sin embargo, esta asociación a menudo puede tener su origen en el consumo de carnes elaboradas, y no en el de carne roja fresca. En consecuencia, algunos investigadores proponen que el uso de conservantes en la elaboración de los alimentos puede conllevar efectos nocivos. De hecho, se ha señalado que los efectos nocivos pueden estar relacionados con otros componentes, como el sodio, los nitritos, el hierro hemo y la L-carnitina. Por ejemplo, los efectos de elevación de la presión arterial asociados al alto contenido de sodio de los alimentos elaborados podrían explicar el mayor riesgo de las personas sensibles a la sal. Hay evidencia reciente de que en esos alimentos hay nutrientes que contienen trimetilamina TMA (trimetilamina), como la fosfatidilcolina, la colina y la L-carnitina, y pueden entrar en una vía metabólica microbiana que fomente la ECV<sup>13</sup>. En el centro de esa vía se encuentran la síntesis, dependiente de la microbiota intestinal, de un producto intermedio metabólico denominado TMA, y la posterior conversión de la TMA en TMAO (trimetilamina-N-óxido) por parte del huésped. La generación de TMAO dependiente de la microbiota se asocia a un aumento del

**Tabla 3**

Estudios que examinan la relación entre el consumo de carne/grasas saturadas y el riesgo de muerte por todas las causas o de causa cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2

Referencia	Características del estudio	Análisis estadístico y comparaciones	Resultados relevantes
Larsson et al <sup>21</sup>	Estudios prospectivos	RR (IC95%) de muerte por todas las causas para la categoría más alta en comparación con la categoría más baja de consumo de carne roja y carne elaborada	Carne roja no elaborada, 1,10 (0,98-1,22); carne elaborada, 1,23 (1,17-1,28)*; total de carne roja, 1,29 (1,24-1,35)*
Rohrmann et al <sup>22</sup>	Estudio EPIC (448.568 varones y mujeres de 35-69 años); 26.344 muertes	HR (IC95%) de 160,0 g/día frente a 10,0-19,9 g/día	Mortalidad por todas las causas; carne roja, 1,14 (1,01-1,28)*; carne elaborada, 1,44 (1,24-1,66)*; después de un ajuste, la mortalidad por todas las causas más alta continuó siendo significativa solo con la carne elaborada (por cada 50 g/día, 1,18 [1,11-1,25])*
Kappeler et al <sup>23</sup>	17.611 participantes en el NHANES III; 3.683 muertes, de las que 1.554 se debieron a ECV	Asociación entre consumo de carne (5 categorías), mortalidad total y mortalidad por ECV	La carne roja y la carne elaborada no se asociaron de manera uniforme con la mortalidad por todas las causas ni por una causa específica; el consumo de carnes blancas tendió a presentar asociación inversa con la mortalidad total solo para los varones
Pan et al <sup>24</sup>	37.698 varones del <i>Health Professionals Follow-up Study</i> y 83.644 mujeres del <i>Nurses' Health Study</i> ; 23.926 muertes (incluidas 5.910 por ECV)	HR (IC95%) de un aumento de 1 ración al día	Mortalidad total: carne roja no elaborada, 1,13 (1,07-1,20)*; carne roja elaborada, 1,20 (1,15-1,24)*; mortalidad por ECV: carne roja no elaborada, 1,18 (1,13-1,23)*; carne roja elaborada, 1,21 (1,13-1,31)*
Siri-Tarino et al <sup>25</sup>	21 estudios epidemiológicos prospectivos que incluyeron a 347.747 participantes, con seguimientos de entre 5 y 23 años: 11.006 eventos de EC e ictus	Estimaciones del RR (IC95%) conjunto para comparar los cuartiles extremos del consumo de grasas saturadas	EC, 1,07 (0,96-1,19); ictus, 0,81 (0,62-1,05); ECV, 1,00 (0,89-1,11)
O'Sullivan et al <sup>26</sup>	26 publicaciones con información alimentaria y de mortalidad por todas las causas y cardiovascular como variables de valoración	Metanálisis	El elevado consumo de productos lácteos no se asoció a un aumento significativo del riesgo de muerte en comparación con el consumo bajo; el elevado consumo de carne y carne elaborada se asoció significativamente a un aumento del riesgo de muerte en la mayor parte de las poblaciones, pero paradójicamente tuvo mayor efecto protector en los sujetos asiáticos
Takata et al <sup>27</sup>	2 cohortes prospectivas de base poblacional con un total de 134.290 adultos chinos de ambos sexos. Fallecieron 4.210 mujeres y 2.733 varones	HR (IC95%) para el riesgo de muerte asociado a los quintiles de consumo de carne. La mediana de consumo de carne roja fue 43 g/día (mujeres) y 54 g/día (varones), y el cerdo constituyó al menos el 95% del total de consumo de carne tanto en mujeres como en varones	Mortalidad total: varones, 1,18 (1,02-1,35)*; mujeres, 0,92 (0,82-1,03); CI, 1,41 (1,05-1,89)*; ictus hemorrágico, 0,62 (0,45-0,87)*
Nagao et al <sup>28</sup>	Estudio prospectivo de cohorte sobre 51.683 sujetos japoneses (20.466 varones y 31.217 mujeres) de 40-79 años; 2.685 muertes por ECV (537 CI y 1.209 ictus)	HR (IC95%) para el quintil más alto frente al quintil más bajo de consumo de carne (77,6 frente a 10,4 g/día los varones y 59,9 frente a 7,5 g/día las mujeres)	Varones: CI, 0,66 (0,45-0,97)*; ictus, 1,10 (0,84-1,43); ECV, 1,00 (0,84-1,20) Mujeres: CI, 1,22 (0,81-1,83); ictus, 0,91 (0,70-1,19); ECV, 1,07 (0,90-1,28)
Chen et al <sup>29</sup>	5 estudios prospectivos de cohorte con un total de 239.251 participantes y 9.593 eventos de ictus	RR (IC95%) para la categoría más alta de consumo frente a la categoría más baja	Total de ictus: carne total, 1,15 (1,05-1,25)*; carne roja, 1,09 (1,01-1,18)*; carne elaborada, 1,14 (1,05-1,25)*; ictus isquémico: carne total, 1,15 (1,04-1,28)*; carne roja, 1,13 (1,01-1,25)*; carne elaborada, 1,19 (1,08-1,31)*
Kaluza et al <sup>30</sup>	6 estudios prospectivos con 329.495 participantes y 10.630 casos de ictus	RR (IC95%) para la asociación entre el consumo de carne roja y el riesgo de ictus por cada aumento de una ración al día	Total de ictus: total de carne roja, 1,11 (1,06-1,16)*; carne roja, 1,11 (1,03-1,20)*; carne elaborada, 1,13 (1,03-1,24)*; ictus isquémico: total de carne roja, 1,12 (1,05-1,19)*; carne roja, 1,13 (1,00-1,27)*; carne elaborada, 1,15 (1,06-1,24)*. Asociaciones no significativas para el ictus hemorrágico
Aune et al <sup>31</sup>	Un metanálisis de 12 estudios de cohorte sobre el consumo de carne y el riesgo de DM2	RR (IC95%) de DM2 al comparar el consumo alto con el bajo	Carne total, 1,17 (0,92-1,48); carne roja, 1,21 (1,07-1,38)*; carne elaborada, 1,41 (1,25-1,60)*
Micha et al <sup>32</sup>	Metanálisis de 17 cohortes prospectivas y 3 estudios de casos y controles. En total, 1.218.380 sujetos y 23.889 casos de EC, 2.280 de ictus y 10.797 de DM2	RR (IC95%) de carne roja (por ración de 100 g/día) y carne elaborada (por ración de 50 g/día)	Carne roja: EC, 1,00 (0,81-1,23); DM2, 1,16 (0,92-1,46); Carne elaborada: EC, 1,42 (1,07-1,89)*; DM2, 1,19 (1,11-1,27)* El consumo de carne roja y carne elaborada no se asoció a ictus
Pan et al <sup>33</sup>	<i>Health Professionals Follow-Up Study</i> (37.083 varones; 1986-2006); <i>Nurses' Health Study I</i> (79.570 mujeres) y <i>Nurses' Health Study II</i> (87.504 mujeres); 13.759 casos incidentes de DM2	HR (IC95%) de DM2 con aumento de 1 ración/día en los consumos de carne roja, no elaborada, elaborada y total	Total de carne roja, 1,14 (1,10-1,18)*; carne roja no elaborada, 1,12 (1,08-1,16)*; carne roja elaborada, 1,32 (1,25-1,40)*

**Tabla 3** (Continuación)

Estudios que examinan la relación entre el consumo de carne/grasas saturadas y el riesgo de muerte por todas las causas o de causa cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2

Referencia	Características del estudio	Análisis estadístico y comparaciones	Resultados relevantes
Micha et al <sup>34</sup>	Efectos del consumo de carne roja no elaborada (fresca/congelada) y elaborada (con sodio/otros conservantes) en la EC y la diabetes	RR (IC95%) por 50 g/día	EC: carne elaborada, 1,42 (1,07-1,89). DM2 <sup>*</sup> : carne elaborada, 1,51 (1,25-1,83) <sup>*</sup> ; carne no elaborada, 1,19 (1,04-1,37) <sup>*</sup>
Bendsen et al <sup>35</sup>	Metanálisis de estudios observacionales que evalúan la asociación entre consumo de TFA y riesgo de EC	Estimaciones del RR para la comparación de los quintiles extremos de consumo total de TFA (correspondientes a incrementos de consumo de 2,8 a ~10 g/día) y el consumo de TFA de rumiante (incrementos de 0,5 a 1,9 g/día)	TFA totales: eventos de EC, 1,22 (1,08-1,38) <sup>*</sup> ; EC mortal, 1,24 (1,07-1,43) <sup>*</sup> ; TFA de rumiante: EC, 0,92 (0,76-1,11); TFA industriales: EC, 1,21 (0,97-1,50)

CI: cardiopatía isquémica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; EPIC: *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NHANES III: *Third National Health and Nutrition Examination Survey*; RR: riesgo relativo; TFA: ácidos grasos trans.  
<sup>\*</sup> Efectos/asociaciones estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores incidentes en el ser humano, y el aporte de TMAO fomenta la aterosclerosis en ratones.

El conjunto de observaciones disponibles indica que el consumo de carne roja no elaborada y carne roja elaborada no es beneficioso para la salud cardiometabólica y que las guías clínicas y de salud pública deben priorizar sobre todo la reducción del consumo de carne elaborada.

### Productos lácteos

Los productos lácteos, en su forma natural, tienen un contenido relativamente elevado de grasas saturadas y colesterol. En consecuencia, después de haber ocupado durante décadas un lugar prominente entre los alimentos recomendados, sobre todo para niños y adolescentes, este grupo de alimentos sufrió también las consecuencias de la lucha contra las grasas saturadas y el colesterol. Sin embargo, este grupo de alimentos tuvo una salida relativamente fácil, y la industria de los productos lácteos empezó a producir toda una gama de productos con pocas grasas. Estos productos ya llevan en el mercado el tiempo suficiente para evaluarlos respecto a los beneficios intrínsecos en cuanto a la ECV y en comparación con las variedades más tradicionales. Esta comparación también es importante porque, tal como se ha observado en los apartados anteriores, algunos datos recientes indican que la relación entre la ECV y las grasas saturadas puede no ser tan sencilla como inicialmente se había pensado. Esto puede deberse a múltiples razones. En primer lugar, se observó que no todas las grasas serían iguales y, por lo tanto, se las clasificó en buenas (es decir, insaturadas) y malas (saturadas). Luego se apreció que algunas de las grasas que inicialmente se había considerado buenas podrían no ser saludables (el caso de las grasas poliinsaturadas omega-6) y, a la inversa, que algunas de las grasas malas podrían ser saludables (el caso de las grasas saturadas procedentes de alimentos lácteos)<sup>36</sup>. En segundo lugar, la sustitución de las grasas saturadas de la dieta con hidratos de carbono simples ha conllevado un aumento de la obesidad y sus complicaciones de salud, y es probable que algunos de los efectos adversos asociadas a las grasas saturadas en el pasado se deban a factores distintos de las grasas saturadas. Después de todo, se consumen alimentos que contienen una mezcla de ácidos grasos saturados e insaturados que afectan de manera diferente al metabolismo de las lipoproteínas. Esto difiere de los diseños experimentales basados en el uso de ácidos grasos específicos. Además, estos alimentos aportan cantidades significativas de otros nutrientes, que pueden modificar el riesgo de ECV. Así pues, en los últimos tiempos se ha vuelto a examinar en múltiples ocasiones la relación entre los alimentos lácteos y el riesgo de ECV. Huth et al<sup>37</sup> han revisado la evidencia publicada sobre los

productos lácteos con contenido de grasas de la leche y la salud cardiovascular. Los resultados de esta revisión indican que la mayoría de los estudios observacionales no encontraron asociación entre el consumo de productos lácteos y aumento del riesgo de ECV, EC e ictus, con independencia de cuál fuera la concentración de grasa en la leche. Los resultados de estudios de intervención a corto plazo para evaluar los biomarcadores de ECV indican que una dieta más rica en grasas saturadas de la mantequilla y la leche entera aumenta el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad cuando sustituye a los hidratos de carbono o los ácidos grasos insaturados; sin embargo, también puede aumentar las lipoproteínas de alta densidad y, por lo tanto, podría no afectar o incluso reducir el cociente colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Es interesante señalar que los resultados indican que el consumo de queso reduce el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en comparación con la mantequilla con equivalente contenido de grasa de la leche. En la [tabla 4](#) se presentan algunas evidencias recientes de estudios de cohorte individuales y meta-análisis.

En general, cabe concluir que el consumo de productos lácteos aporta protección contra las ECV o carece de efectos adversos. Concretamente, la hipertensión es un factor de riesgo de ictus, y la protección observada en varios estudios podría producirse a través de los efectos beneficiosos de los productos lácteos con pocas grasas para la presión arterial. En consecuencia, los datos existentes respaldan el concepto de que la leche y los productos lácteos con pocas grasas contribuyen a prevenir la hipertensión y reducen el riesgo de ictus y, potencialmente, otros eventos de ECV.

Kratz et al<sup>45</sup> realizaron una revisión sistemática de la literatura científica relativa a estudios observacionales sobre la relación entre la grasa de los productos lácteos y los alimentos lácteos ricos en grasas, la obesidad y la enfermedad cardiometabólica. De un total de 16 estudios, en 11 se observó asociación inversa entre el consumo de productos lácteos ricos en grasas y los parámetros de valoración de la adiposidad. Los estudios realizados para examinar la relación entre el consumo de productos lácteos ricos en grasas y la salud metabólica han descrito asociación inversa o inexistencia de asociación. Los resultados de los estudios sobre la conexión entre consumo de productos lácteos ricos en grasas e incidencia de DM o ECV han sido poco uniformes. En consecuencia, estos resultados indican que la grasa de la leche o los alimentos lácteos ricos en grasa no contribuyen a producir la obesidad ni el riesgo cardiometabólico e implican que el consumo de lácteos ricos en grasa dentro de los patrones alimentarios habituales tiene asociación inversa con el riesgo de obesidad. De igual modo, se ha examinado el riesgo metabólico en niños y adolescentes participantes en el estudio HELENA<sup>46</sup>. El consumo de productos lácteos mostró asociación inversa con el riesgo de ECV en mujeres adolescentes de Europa. Un mayor consumo de productos lácteos

**Tabla 4**

Estudios en los que se ha examinado la relación entre consumo de productos lácteos y el riesgo de enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo

Referencia	Características del estudio	Análisis estadístico y comparaciones	Resultados relevantes
Larsson et al <sup>38</sup>	Estudio prospectivo de cohorte que incluyó a 74.961 mujeres y varones de Suecia. Seguimiento medio, 10,2 años; 4.089 casos de ictus, incluidos 3.159 infartos cerebrales, 583 ictus hemorrágicos y 347 ictus no especificados	Asociación entre consumo de alimentos lácteos total, con pocas grasas, con toda la grasa y productos específicos y el riesgo de ictus; RR (IC95%) para el quintil más alto en comparación con el más bajo de consumo de productos lácteos con poca grasa	Productos lácteos con pocas grasas: total de ictus, 0,88 (0,80-0,97) <sup>†</sup> ; infarto cerebral, 0,87 (0,78-0,98) <sup>†</sup> Los productos lácteos en general, lácteos con toda la grasa, leche, leche agria/yogur, queso y nata/crema fresca no se asociaron al riesgo de ictus
Soedamah-Muthu et al <sup>39</sup>	9 estudios prospectivos de cohorte; 57.256 participantes con 15.367 casos de hipertensión incidente; tiempo de seguimiento, 2-15 años	Metanálisis de dosis-respuesta del consumo de productos lácteos y el riesgo de hipertensión; RR (IC95%) cada 200 g	Total de productos lácteos, 0,97 (0,95-0,99) <sup>†</sup> ; productos lácteos con pocas grasas, 0,96 (0,93-0,99) <sup>†</sup> ; leche, 0,96 (0,94-0,98) <sup>†</sup>
Patterson et al <sup>40</sup>	Cohorte prospectiva de 33.636 mujeres de 48-83 años; seguimiento, 11,6 años; 1.392 casos de IM	HR (IC95%): quintil más alto en comparación con el más bajo	Total de productos lácteos: IM, 0,77 (0,63-0,95); total de queso, 0,74 (0,60-0,91); uso de mantequilla en el pan, pero no para cocinar, 1,34 (1,02-1,75) <sup>†</sup>
Louie et al <sup>41</sup>	Cohorte de ancianos australianos (n=2.900), 548 muertes por ECV	HR (IC95%): consumo habitual de productos lácteos y riesgo de muerte por ECV a 15 años	ECV: consumo total de productos lácteos, 0,71 (0,55-0,93) <sup>†</sup> en el tercil 2; EC, 0,71 <sup>†</sup> para los terciles 2 y 3
Kondo et al <sup>42</sup>	9.243 varones y mujeres de edad ≥ 30 años con un seguimiento de 24 años; mortalidad, 893 por ECV, 174 por EC y 417 por ictus	HR de muerte por ECV, EC e ictus con cada aumento de 100 g/día en el consumo de leche y productos lácteos	Mujeres: muerte por ECV, 0,86 (0,74-0,99) <sup>†</sup> ; muerte por EC, 0,73 (0,52-1,03); ictus: 0,81 (0,65-1,01); no se observó asociación significativa en los varones
Aerde et al <sup>43</sup>	1.956 participantes en el <i>Hoorn Study</i> (edad, 50-75 años); seguimiento, 12,4 años; fallecieron 403, de los que 116 presentaron un evento mortal de ECV	RR (IC95%) de muerte por ECV y por todas las causas por cada DE de aumento del consumo de productos lácteos ricos en grasas	Rico en grasas: muerte por ECV, 1,32 (1,07-1,61) <sup>†</sup> ; el consumo diario general no se asoció a muerte por ECV ni por todas las causas
Benatar et al <sup>44</sup>	20 estudios con 1.677 participantes; mediana de duración del cambio de dieta de 26 semanas y un aumento medio del consumo de productos lácteos de 3,6 ± 0,92 raciones/día	Evaluación de los efectos del aumento de consumo de productos lácteos en los factores de riesgo cardiometabólicos	Aumento del peso (kg): productos lácteos con pocas grasas, +0,82 (0,35-1,28) <sup>†</sup> ; productos lácteos con toda la grasa, +0,41 (0,04-0,79) <sup>†</sup> ; productos lácteos: perímetro de cintura (cm), -0,07 (-1,24 a 1,10); HOMA-IR, -0,94 (-1,93 a 0,04); glucosa en ayunas (mg/dl), +1,32 (0,19-2,45); cLDL (mg/dl), 1,85 (-2,89 a 6,60); cHDL (mg/dl), -0,19 (-2,10 a 1,71); PAS (mmHg), -0,4 (-1,6 a 0,8); PAD (mmHg), -0,4 (-1,7 a 0,8); PCR (mg/l), -1,07 (-2,54 a 0,39)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; RR: riesgo relativo.

<sup>†</sup> Efectos/asociaciones estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

se asoció a menor adiposidad y mejor función cardiorrespiratoria en ambos sexos.

Algunos autores utilizan la evidencia actual para recomendar incluso un aumento de los productos lácteos con objeto de alcanzar una nutrición más completa y equilibrada. La toma de las cantidades recomendadas completas (3 raciones diarias para individuos de edad ≥ 9 años) ayuda a alcanzar las actuales recomendaciones generales de consumo de nutrientes. Además, el consumo diario de más de 3 raciones de productos lácteos conduce a una mejor situación nutricional y una mejora de la salud ósea y se asocia a menor presión arterial y reducción del riesgo de ECV y DM tipo 2<sup>47</sup>.

## Sodio/sal

La idea de que el efecto de reducción de la presión arterial asociado al menor consumo de sodio reduce el riesgo de ECV se ha utilizado como argumento para respaldar la recomendación de reducir el consumo de sodio a aproximadamente 2 g/día (5 g de sal/día), una restricción que comportaría en la práctica reducir el consumo de sal a la mitad (o menos) en la mayoría de los países desarrollados. Sin embargo, esta recomendación no ha impedido el aumento del consumo de sodio observado en los últimos años, como resultado del aumento en el consumo de tentempiés, alimentos elaborados y carne. El consumo de sal en la dieta, en todos los grupos de edad y ambos sexos, supera actualmente el límite de 5 g/día establecido por la Organización Mundial de la Salud el año pasado respecto al valor previo de 6 g/día, según se

indicó, para reducir la incidencia de enfermedades no transmisibles, como cardiopatía, ictus y DM<sup>48</sup>.

Aunque la hipertensión y la presión arterial elevada se consideran importantes factores contribuyentes al desarrollo de la ECV y se acepta de manera general la asociación entre alto consumo de sal y aumento de la presión arterial sistólica, a menudo se acepta cierta relación entre reducción del consumo de sal y disminución del riesgo cardiovascular<sup>49,50</sup>. Esta presunción genera un considerable debate, dada la aparente ausencia de evidencia científica clara que respalde la asociación entre restricción de sal en la dieta y disminución de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, lo cual hace que la recomendación actual sea objeto de importante controversia.

Se ha recopilado y examinado la evidencia reciente para evaluar la opinión científica actual sobre este tema (tabla 5).

Cabe concluir que las repercusiones de la reducción de sal en la salud general continúan sin estar claras. La evidencia científica indica que el alto consumo de sodio conduce a aumento de la presión arterial, lo cual contribuye a su vez a aumentar el riesgo de ECV. Sin embargo, la respuesta a la sal de la dieta y su efecto en la presión arterial muestran diferencias interindividuales significativas, a causa de diferencias interpersonales (genéticas) en la sensibilidad a la sal<sup>55,56</sup>. La mayor parte de los estudios individuales indican que la restricción del consumo de sodio en la dieta sería una estrategia adecuada para reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, la relación entre reducción del consumo de sal y el posterior riesgo de ECV se basa en un

**Tabla 5**

Estudios en los que se ha examinado la relación entre el consumo de sal en la dieta y el riesgo de enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo

Referencia	Características del estudio	Análisis estadístico y comparaciones	Resultados relevantes
Taylor et al <sup>51</sup>	7 estudios con 6.489 participantes; seguimiento, 6 meses-6 años	Asociación entre reducción de la sal y PAS, eventos CV y muerte; diferencia media o RR (IC95%)	Normotensos: PAS, 1,1 mmHg de reducción media; morbilidad por ECV, 0,71 (0,42-1,20); muerte por ECV, 0,67 (0,40-1,12); Hipertensos: PAS, 4,1 mmHg de reducción media; morbilidad por ECV, 0,84 (0,57-1,23); muerte por ECV, 0,97 (0,83-1,13); Pacientes con insuficiencia cardiaca: PAS, 4,0 mmHg de reducción media; muerte por ECV, 2,59 (1,04-6,44)
Hooper et al <sup>52</sup>	11 ensayos con 3.514 participantes; seguimiento, 6 meses-7 años	PAS y PAD, morbilidad y mortalidad por ECV; diferencia media o RR (IC95%)	Reducción media: PAS, 1,1 mmHg; PAD, 0,6 mmHg
Aburto et al <sup>53</sup>	14 estudios prospectivos de cohorte y 37 ensayos controlados y aleatorizados; 5.508 participantes; seguimiento, 3,8-22,0 años; estudios de intervención de 1 mes a 3 años; duración media no especificada, pero la mayoría de los estudios (n=31) indicaban una duración < 3 meses	PAS y PAD, mortalidad por todas las causas, incidencia de ECV mortal y no mortal, EC, función renal, concentraciones de lípidos y catecolaminas en sangre; diferencia media o RR (IC95%)	PAS, 3,39 mmHg de reducción media; PAD, 1,54 mmHg de reducción media; riesgo de ictus, 1,24 (1,08-1,43); mortalidad por ictus, 1,63 (1,27-2,10); mortalidad por CI, 1,32 (1,13-1,53)
Cook et al <sup>54</sup>	2 ECA sobre reducción de sodio en adultos prehipertensos de 30-54 años, 3.126 participantes; seguimiento, 10-15 años; 200 eventos CV; 67 muertes (información sobre la morbilidad, obtenida de 2.415 participantes [77%])	Eventos CV (infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria o muerte cardiovascular); RR (IC95%)	Morbilidad CV, 0,75 (0,57-0,99); mortalidad CV, 0,80 (0,51-1,26)

CHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; ECA: ensayo controlado y aleatorizado; ECV: enfermedad cardiovascular; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RR: riesgo relativo.

\* Efectos/asociaciones estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

pequeño número de estudios que no han logrado demostrar una asociación significativa. Un metanálisis de Taylor et al<sup>51</sup> incluyó un estudio que indicaba un aumento de la mortalidad por ECV entre los pacientes con insuficiencia cardiaca tras aplicar una restricción del sodio en la dieta; esta observación requerirá más estudio. En general, los datos existentes indican una asociación de curva en J entre consumo de sal y riesgo cardiovascular, pero se requiere investigación adicional para evaluar el efecto a largo plazo de la reducción recomendada del consumo de sal en la salud cardiovascular, tanto en normotensos como en hipertensos.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

El enfoque actual de la prevención y el tratamiento de la enfermedad desde el punto de vista nutricional se ha basado en las guías de salud pública, elaboradas por comités de expertos, que recomiendan consumos específicos de macronutrientes (es decir, grasas, hidratos de carbono, fibra) y micronutrientes (es decir, vitaminas y minerales). Estas necesidades se han trasladado a la población general en forma de grupos de alimentos saludables (FyV) y no saludables (carnes, grasas). Sin embargo, la evidencia científica que sitúa elementos concretos de la alimentación en uno u otro grupo ha cambiado con el paso del tiempo, y ello ha conducido a cierta confusión en la población general. Más recientemente, el centro de interés ha pasado de los alimentos concretos a los patrones alimentarios, y la dieta mediterránea es el modelo mejor conocido y que mejor respaldo tiene en estudios recientes. Concretamente, el estudio PREDIMED ha puesto de manifiesto, con el nivel más alto de evidencia científica, que la dieta mediterránea es, de hecho, saludable para el corazón<sup>57-59</sup>. Se han propuesto otros patrones de alimentación como alternativas culturalmente apropiadas (p. ej., la dieta nórdica)<sup>60</sup>. El paso siguiente puede ser un mayor énfasis en la nutrición personalizada. Este concepto se ha aplicado a trastornos metabólicos muy poco frecuentes (como la fenilcetonuria), pero solo se está empezando a tenerlo en cuenta como parte de la prevención alimentaria de trastornos frecuentes como la obesidad y la ECV. Las nuevas tecnologías genómicas han facilitado los estudios a gran escala de las interacciones entre genes y dieta que en última instancia

podrían conducir a intervenciones de dieta y estilo de vida más personalizadas, basadas en la información científica aportada por la nutrigenómica y la nutrigenética<sup>61</sup>. En consecuencia, en los próximos años es posible que no se valoren los alimentos concretos como más o menos saludables para el corazón en el contexto de las recomendaciones de salud pública, sino más bien en el contexto de la constitución genómica de cada individuo. Sin embargo, hasta que esto se convierta en realidad, será necesario atenerse a los enfoques basados en el sentido común, como los que están implícitos en la dieta mediterránea tradicional, que incluye, además de alimentos específicos, un estilo de vida activo.

## FINANCIACIÓN

Financiado por el *Department of Agriculture Research Service* de Estados Unidos (subvenciones números 53-K06-5-10, 58e1950-9-001 y K08 HL112845-01); la mención de nombres de marcas o productos comerciales en esta publicación se hace únicamente con la finalidad de aportar información específica y no implica recomendación ni aval alguno por parte del *Department of Agriculture* de Estados Unidos. El *Department of Agriculture* de Estados Unidos es un proveedor y empleador que aplica la igualdad de oportunidades. Este proyecto de investigación recibió financiación del *Seventh Framework Programme Nutritech* de la Unión Europea.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The American Heart Association's Diet and Lifestyle Recommendations [citado 17 May 2014]. Disponible en: [https://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/NutritionCenter/HealthyDietGoals/The-American-Heart-Associations-Diet-and-Lifestyle-Recommendations\\_UCM\\_305855\\_Article.jsp](https://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/NutritionCenter/HealthyDietGoals/The-American-Heart-Associations-Diet-and-Lifestyle-Recommendations_UCM_305855_Article.jsp)
2. Oyebo O, Gordon-Dseagu V, Walker A, Mindell JS. Fruit and vegetable consumption and all-cause, cancer and CVD mortality: analysis of Health Survey for England data. *J Epidemiol Community Health*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2013-203500>.

3. Threapleton DE, Greenwood DC, Evand CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead. et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6879.
4. Threapleton DE, Greenwood DC, Evand CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fiber intake and risk of first stroke. A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:1360–8.
5. Chen GC, Lv DB, Pang Z, Dong JY, Lui QF. Dietary fiber intake and stroke risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:96–100.
6. Hartley L, Flowers N, Holmes J, Clarke A, Stranges S, Hooper L, et al. Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD009934.
7. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol*. 2013;48:270–7.
8. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, Di Nicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison... or the remedy. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:382–93.
9. Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, Henkin Y. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. *Nutrients*. 2013;5:3646–83.
10. Rebello SA, Van Dam RM. Coffee consumption and cardiovascular health: getting to the heart of the matter. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15:403.
11. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet*. 1971;1:1143–5.
12. Fodor GJ, Helis E, Yazdekhasi N, Vohnout B. "Fishing" for the origins of the "Eskimos and heart disease" story. Facts or wishful thinking? A review. *Can J Cardiol*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.04.007>.
13. Brown JM, Hazen SL. Metaorganismal nutrient metabolism as a basis of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:48–53.
14. Dietary Guidelines for Americans. Washington: United States Department of Agriculture; 2011 [citado 17 May 2014]. Disponible en: <http://www.cnpp.usda.gov/DGAs2010-PolicyDocument.htm>
15. Shin JY, Xun P, Nakamura Y, He K. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:146–59.
16. Rong Y, Chen L, Zhu T, Song Y, Yu M, Shan Z, et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2013;346:e8539.
17. Li Y, Zhou C, Zhou X, Li L. Egg consumption and risk of cardiovascular diseases and diabetes: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;229:524–30.
18. Zappe I, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Warnberg J, De la Fuente-Arrillaga C, Benito S, et al; SUN Project Investigators. Egg consumption and risk of cardiovascular disease in the SUN Project. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:676–82.
19. Soriano-Maldonado A, Cuenca-García M, Moreno LA, González-Gross M, Leclercq C, Androustos O, et al. Ingesta de huevo y factores de riesgo cardiovascular en adolescentes; papel de la actividad física. Estudio HELENA. *Nutr Hosp*. 2013;28:868–77.
20. Micha R, Michas G, Lajous M, Mozaffarian D. Processing of meats and cardiovascular risk: time to focus on preservatives. *BMC Med*. 2013;11:136.
21. Larsson SC, Orsini N. Red meat and processed meat consumption and all-cause mortality: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;179:282–9.
22. Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality—results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Med*. 2013;11:63.
23. Kappeler R, Eichholzer M, Rohrmann S. Meat consumption and diet quality and mortality in NHANES III. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:598–606.
24. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med*. 2012;172:555–63.
25. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:535–46.
26. O'Sullivan TA, Hafekost K, Mitrou F, Lawrence D. Food sources of saturated fat and the association with mortality: a meta-analysis. *Am J Public Health*. 2013;103:e31–42.
27. Takata Y, Shu XO, Gao YT, Li H, Zhang X, Gao J, et al. Red meat and poultry intakes and risk of total and cause-specific mortality: results from cohort studies of Chinese adults in Shanghai. *PLoS One*. 2013;8:e56963.
28. Nagao M, Iso H, Yamagishi K, Date C, Tamakoshi A. Meat consumption in relation to mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:687–93.
29. Chen GC, Lv DB, Pang Z, Liu QF. Red and processed meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:91–5.
30. Kaluza J, Wolk A, Larsson SC. Red meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke*. 2012;43:2556–60.
31. Aune D, Ursin G, Veierød MB. Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*. 2009;52:2277–87.
32. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2010;121:2271–83.
33. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1088–96.
34. Micha R, Michas G, Mozaffarian D. Unprocessed red and processed meats and risk of coronary artery disease and type 2 diabetes—an updated review of the evidence. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:515–24.
35. Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM, Astrup A. Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:773–83.
36. Lawrence GD. Dietary fats and health: dietary recommendations in the context of scientific evidence. *Adv Nutr*. 2013;4:294–302.
37. Huth PJ, Park KM. Influence of dairy product and milk fat consumption on cardiovascular disease risk: a review of the evidence. *Adv Nutr*. 2012;3:266–85.
38. Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Dairy consumption and risk of stroke in Swedish women and men. *Stroke*. 2012;43:1775–80.
39. Soedamah-Muthu SS, Verberne LD, Ding EL, Engberink MF, Geleijnse JM. Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension*. 2012;60:1131–7.
40. Patterson E, Larsson SC, Wolk A, Åkesson A. Association between dairy food consumption and risk of myocardial infarction in women differs by type of dairy food. *J Nutr*. 2013;143:74–9.
41. Louie JC, Flood VM, Burlutsky G, Rangan AM, Gill TP, Mitchell P. Dairy consumption and the risk of 15-year cardiovascular disease mortality in a cohort of older Australians. *Nutrients*. 2013;5:441–54.
42. Kondo I, Ojima T, Nakamura M, Hayasaka S, Hozawa A, Saitoh S, et al; NIPPON DATA80 Research Group. Consumption of dairy products and death from cardiovascular disease in the Japanese general population: the NIPPON DATA80. *J Epidemiol*. 2013;23:47–54.
43. Van Aerde MA, Soedamah-Muthu SS, Geleijnse JM, Snijder MB, Nijpels G, Stehouwer CD, et al. Dairy intake in relation to cardiovascular disease mortality and all-cause mortality: the Hoorn Study. *Eur J Nutr*. 2013;52:609–16.
44. Benatar JR, Sidhu K, Stewart RA. Effects of high and low fat dairy food on cardiometabolic risk factors: a meta-analysis of randomized studies. *PLoS One*. 2013;8:e76480.
45. Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr*. 2013;52:1–24.
46. Bel-Serrat S, Mouratidou T, Jiménez-Pavón D, Huybrechts I, Cuenca-García M, Mistura L, et al; HELENA study group. Is dairy consumption associated with low cardiovascular disease risk in European adolescents? Results from the HELENA Study. *Pediatr Obes*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2047-6310.2013.00187.x>
47. Rice BH, Quann EE, Miller GD. Meeting and exceeding dairy recommendations: effects of dairy consumption on nutrient intakes and risk of chronic disease. *Nutr Rev*. 2013;71:209–23.
48. World Health Organization. WHO issues new guidance on dietary salt and potassium. Disponible en: [http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2013/salt\\_potassium\\_20130131/en/](http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2013/salt_potassium_20130131/en/)
49. Wang G, Bowman BA. Recent economic evaluations of interventions to prevent cardiovascular disease by reducing sodium intake. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15:349.
50. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran AE, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Reductions in cardiovascular disease projected from modest reductions in dietary salt. *N Engl J Med*. 2010;362:590–9.
51. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens*. 2011;24:843–53.
52. Hooper L, Bartlett C, Davey SG, Ebrahim S. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD003656.
53. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1326.
54. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007;334:885.
55. Dahlberg J, Sjögren M, Hedblad B, Engström G, Melander O. Genetic variation in NEDD4L, an epithelial sodium channel regulator, is associated with cardiovascular disease and cardiovascular death. *J Hypertens*. 2014;32:294–9.
56. Mitchell BD, McArdle PF, Shen H, Rampersaud E, Pollin TI, Bielak LF, et al. The genetic response to short-term interventions affecting cardiovascular function: rationale and design of the Heredity and Phenotype Intervention (HAPI) Heart Study. *Am Heart J*. 2008;155:823–8.
57. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–90.
58. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014;5:330S–6S.
59. Arós F, Estruch R. Dieta mediterránea y prevención de la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:771–4.
60. Åkesson A, Andersen LF, Kristjánsdóttir AG, Roos E, Trolle E, Voutilainen E, et al. Health effects associated with foods characteristic of the Nordic diet: a systematic literature review. *Food Nutr Res*. 2013;57:22790.
61. Konstantinidou V, Ruiz LA, Ordovás JM. Personalized nutrition and cardiovascular disease prevention: from Framingham to PREDIMED. *Adv Nutr*. 2014;5:368S–71S.



## REVISIÓN

# Documento de recomendaciones de la SEA 2018. El estilo de vida en la prevención cardiovascular



Francisco Pérez-Jiménez<sup>a,b,l,\*</sup>, Vicente Pascual<sup>c,l</sup>, José Félix Meco<sup>d,l</sup>, Pablo Pérez Martínez<sup>a,b,l</sup>, Javier Delgado Lista<sup>a,b,l</sup>, Monica Domenech<sup>e</sup>, Ramon Estruch<sup>b,f</sup>, Ana León-Acuña<sup>a,b,l</sup>, José López-Miranda<sup>a,b,l</sup>, Andrea Sánchez-Ramos<sup>g</sup>, Cristina Soler i Ferrer<sup>h,l</sup>, Cristina Soler-Rivas<sup>i</sup>, Rosa Maria Solá Alberich<sup>j,l</sup>, Pedro Valdivielso<sup>g</sup> y Emilio Ros<sup>b,f,k,l,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Lípidos y Arterioesclerosis, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), UGC de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

<sup>b</sup> CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> Centro de Salud Palleter, Universidad CEU-Cardenal Herrera, Castellón, España

<sup>d</sup> Medicina Interna, Advance Medical, Barcelona, España

<sup>e</sup> Grupo de Riesgo Cardiovascular, Nutrición y Envejecimiento del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>g</sup> Unidad de Lípidos, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), UGC de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>h</sup> Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Medicina Interna, Hospital de Santa Caterina, Salt, Girona, España

<sup>i</sup> Departamento de Producción y Caracterización de Nuevos Alimentos. CIAL - Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (UAM + CSIC), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>j</sup> Functional Nutrition, Oxidation and Cardiovascular Diseases Group (NFOC-Salut), Hospital Universitario Sant Joan, EURECAT-Technological Center of Nutrition and Health (CTNS), Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

<sup>k</sup> Unidad de Lípidos, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>l</sup> Grupo de Nutrición y Estilo de Vida, Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), España

Recibido el 13 de junio de 2018; aceptado el 16 de junio de 2018

Disponible en Internet el 17 de septiembre de 2018

### PALABRAS CLAVE

Estilo de vida;  
Dieta mediterránea,

**Resumen** El estilo de vida es un concepto complejo que incluye los aspectos externos a nosotros mismos que pueden modular e influir en nuestra salud. Los conocimientos sobre la relación entre el estilo de vida y el riesgo cardiovascular están lejos de proporcionar los niveles de

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [fperezjimenez@uco.es](mailto:fperezjimenez@uco.es) (F. Pérez-Jiménez), [eros@clinic.ub.es](mailto:eros@clinic.ub.es) (E. Ros).

Actividad física,  
Tabaquismo;  
Alcohol;  
Adherencia a dieta;  
Alimentos funcionales

evidencia que se han conseguido con los ensayos clínicos con fármacos, debido a que los estudios son escasos, fundamentalmente de tipo observacional y en grandes cohortes, con la dificultad añadida de la no existencia de métodos seguros para conocer con precisión la ingesta diaria o lo largo de tiempo, así como la dificultad en la recogida de datos y en la medición de la adherencia debido a diferencias en la composición de los alimentos en distintas épocas y a la conducta alimentaria cambiante que posee el ser humano a lo largo del tiempo.

En este documento nos hemos propuesto llevar a cabo una revisión actualizada y jerarquizada en base a las evidencias actuales, prestando atención a tres aspectos que tienen gran importancia patogénica y que podemos modificar directamente: la actividad física, el consumo de tabaco y el patrón de alimentación. Con ello pretendemos actualizar los nuevos conocimientos sobre su relación con el riesgo cardiovascular aportando evidencias útiles, constituyendo una herramienta sencilla dirigida especialmente a todos los profesionales de la salud implicados en el cuidado de personas con riesgo cardiovascular para trasladarlos a la práctica clínica, definiendo unas líneas de actuación sencillas y fáciles para ser transmitidas a las personas que reciben un consejo para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Life style;  
Mediterranean diet;  
Physical activity;  
Smoking;  
Alcohol;  
Dietary adherence;  
Functional foods

## Document of recommendations of the SEA 2018. Lifestyle in cardiovascular prevention

**Abstract** Lifestyle is a complex concept that includes aspects external to ourselves that can modulate and influence our health. The knowledge of the relationship between lifestyle and cardiovascular risk does not attain the level of evidence achieved with clinical trials with drugs, because clinical studies are scarce and mainly of observational nature, albeit based on large cohorts. Nutritional epidemiology has the added difficulty of being based mostly on subjective dietary recall methods to ascertain nutrient and food intake over time, with the additional problems of incomplete data collection, variable measurements of adherence due to seasonal and geographical differences in food composition, and the changing eating behavior that human beings have over time.

The purpose of this document is to carry out an updated and hierarchical review of the relationship between lifestyle and cardiovascular disease based on current evidence, paying attention to three aspects that are of great pathogenic importance and are directly modifiable: physical activity, tobacco consumption, and diet. With this, we intend to update the knowledge on this relationship, construct evidence-based recommendations, and provide a simple tool for clinical practice especially directed to health professionals involved in the care of people at cardiovascular risk, defining simple and easy strategies for individuals who receive advice for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Resumen y justificación

Con los avances en el conocimiento de la biología humana se ha hecho patente la complejidad de la patogenia de las enfermedades crónicas; sin embargo, sabemos que la salud no depende solo de los avances científicos y tecnológicos, sino que cada vez es más evidente el importante peso que tienen, en el ámbito personal y social, la inteligencia y el esfuerzo por tomar decisiones adecuadas sobre el estilo de vida. De ahí la importancia de ofrecer a las personas consejos claros, seguros y factibles para que los utilicen como herramienta para mejorar su salud. El estilo de vida es un concepto complejo que incluye los aspectos externos a nosotros mismos que pueden modular e influir en nuestra salud.

Entre ellos se incluyen el nivel educativo, el ambiente social en el que se vive, el entorno físico —incluida la calidad del agua y del aire ambiente—, las prácticas personales de salud —en las que se incluyen la dieta y la actividad física—, el desarrollo saludable que se haya tenido en la infancia y la calidad de los servicios de atención de salud. En este documento prestaremos atención a tres que tienen gran importancia patogénica y que podemos modificar directamente, a saber: la actividad física, el consumo de tabaco y el patrón de alimentación. Con ello pretendemos actualizar los nuevos conocimientos sobre su relación con el riesgo cardiovascular y proporcionar al médico una herramienta sencilla para trasladarlos a la práctica clínica, definiendo unas líneas de actuación sencillas y fáciles para ser

**Tabla 1** Contenido medio de ácidos grasos de los aceites culinarios de uso habitual (gramos por 100 g)

Ácidos grasos	Canola	Coco	Girasol	Oliva	Palma	Soja
Saturados	7,4	82,5 <sup>a</sup>	10,1	13,8	49,3 <sup>b</sup>	15,7
Monoinsaturados	63,3	6,3	45,4	73	37	22,8
Poliinsaturados	28,1	1,7	40	10,6	9,3	57,4
Linoleico	19	1,7	39,8	9,8	9,1	51
$\alpha$ -Linolénico	9	0	0,2	0,8	0,2	6,8

<sup>a</sup> Predominan los ácidos láurico (C12:0) y mirístico (C14:0).

<sup>b</sup> Predomina el ácido palmítico (C16:0).

Fuente: *US Department of Agriculture Nutrient Data Base* [consultado 10 Jul 2017]. Disponible en: <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/list>

trasmitidas a las personas que reciban consejo para la prevención cardiovascular.

Los conocimientos sobre la relación entre el estilo de vida y el riesgo cardiovascular están lejos de proporcionar los niveles de evidencia que se han conseguido con los ensayos clínicos con fármacos. En general los estudios de intervención sobre objetivos primarios clínicos son escasos, aunque de gran utilidad, como es el estudio PREDIMED<sup>1</sup>, uno de los ensayos clínicos más relevantes de la relación entre nutrición y riesgo cardiovascular. Pero en la mayoría de los casos no se dispone de tales estudios, por lo que tenemos que apoyarnos en los de tipo observacional, sobre todo de grandes cohortes. Por otra parte, explorar la utilidad de la dieta en la prevención cardiovascular tiene muchas debilidades, en especial si se compara con los estudios con fármacos. Y es que no existen métodos seguros para conocer con precisión lo que una persona come día a día a lo largo de los años, por la dificultad en la recogida de datos, por las diferencias en la composición de los alimentos en distintas épocas, por la conducta frecuentemente cambiante que tienen los seres humanos a lo largo del tiempo, por la falta de herramientas para garantizar la adherencia, etc. Sin embargo, para el estudio de la relación entre estilo de vida y riesgo cardiovascular disponemos de una información muy valiosa, de la que no se dispone en los ensayos farmacológicos. Se trata del conocimiento que nos da la tradición histórica, que nos permite conocer el impacto sobre la salud del modelo de vida de distintas poblaciones a largo plazo. Además, cada vez disponemos de más estudios con diseños de ensayo clínico que investigan la relación entre estilo de vida y múltiples marcadores subrogados de riesgo cardiovascular. Algunos de ellos son de naturaleza clínica, como el peso corporal o la presión arterial, y otros son bioquímicos, como las fracciones lipídicas, las relacionadas con el metabolismo de la glucosa, el estado proinflamatorio o el estrés oxidativo, que son reflejos bastante útiles del estado de salud y del riesgo cardiovascular.

En este documento nos hemos propuesto llevar a cabo una revisión actualizada que pretende aportar evidencias útiles y jerarquizadas por niveles, si bien es necesario reconocer que es difícil basar tales recomendaciones en las categorías de evidencia clínica de uso habitual. No obstante, hemos elaborado recomendaciones utilizando ensayos clínicos, cuando los hubiera, estudios observacionales sobre evidencias clínicas o marcadores subrogados y consensos de expertos. En síntesis, se efectúan tres tipos de recomendaciones:

Evidencia A, basada en ensayos clínicos y metaanálisis que incorporen criterios de calidad; Evidencia B, apoyada en estudios de cohorte prospectivos y en estudios de casos y controles, y Evidencia C, justificada por consensos y opiniones de expertos o basada en una práctica clínica dilatada. Tales recomendaciones se han incorporado a cada uno de los capítulos correspondientes, reforzados por las referencias bibliográficas apropiadas. Finalmente, este documento se dirige a todos los profesionales de la salud implicados en el cuidado de personas con riesgo cardiovascular, para que puedan ayudar a sus pacientes y considerando que las conductas y recomendaciones son útiles a la vez en prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares (ECV).

## Los alimentos y el riesgo cardiovascular

### Grasas comestibles

#### Los aceites

Por definición, los aceites contienen un 100% de grasa en forma de triglicéridos, si bien la composición de los ácidos grasos varía mucho dependiendo del tipo de aceite. Estos alimentos derivan de semillas oleaginosas, como maíz, girasol, colza y soja, o de frutas como coco, palma y aceituna, y son alimentos usados a diario como grasas culinarias por grandes segmentos de la población mundial, representando una fuente significativa de energía para sus consumidores. Algunos de ellos, como los de coco y palma, son muy ricos en ácidos grasos saturados (AGS); otros, como el de canola (un derivado de la colza), el de oliva y la variedad de girasol alto en oleico, contienen proporciones importantes de ácidos grasos monoinsaturados (AGM); los aceites de soja y girasol son ricos en ácidos grasos poliinsaturados (AGP) n-6, mientras que el aceite de canola contiene un 10% de AGP n-3 (el ácido  $\alpha$ -linolénico, el omega-3 vegetal) y el de soja alrededor de un 7% (tabla 1). Los aceites producidos por el molido de la mayoría de semillas y frutas no son aptos para el consumo; para ser comestibles y aceptables para el consumidor, deben ser refinados mediante métodos físicos o químicos, incluyendo extracción, decolorado y desodorizado, procedimientos que retienen las moléculas lipofílicas asociadas a la fracción grasa, como vitamina E y fitoesteroles, pero con los que se pierden importantes componentes hidrofílicos, como los polifenoles. El aceite de oliva virgen, que se obtiene por un simple prensado en frío y es por tanto un

zumo puro de oliva, constituye una notable excepción entre los aceites culinarios, ya que contiene compuestos fenólicos muy bioactivos, sobre todo oleuropeína e hidroxitirosol<sup>2</sup>.

Se conoce desde hace tiempo que la ingesta de AGS aumenta el colesterol total y el colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), lo que conlleva un incremento del riesgo cardiovascular asociado, mientras que los AGM y los AGP tienen el efecto contrario<sup>3</sup>. Precisamente la mayoría de estudios clínicos que definieron los efectos lipídicos de los distintos ácidos grasos utilizaron aceites con distinta composición en dichos ácidos grasos como fuente principal de grasa. Es sorprendente por tanto que, con escasas excepciones, haya muy pocas evidencias epidemiológicas o de estudios clínicos en relación con los efectos del consumo de distintos aceites sobre la incidencia de eventos cardiovasculares. Así, no hay datos sobre el aceite de canola excepto por sus efectos beneficiosos sobre los lípidos, predecibles por su composición en ácidos grasos. Tampoco hay datos sobre el riesgo cardiovascular del aceite de coco, rico en AGS y cuyo consumo aumenta el cLDL, o de los aceites de soja y girasol, que por su composición en ácidos grasos insaturados tienen el efecto de reducir el cLDL cuando se comparan con aceites ricos en AGS. Por otro lado, sí hay al menos un estudio epidemiológico que sugiere que el aceite de palma es nocivo para la salud cardiovascular. Se trata de un estudio de casos y controles de infarto de miocardio llevado a cabo en Costa Rica, que observó una asociación entre su consumo y un mayor riesgo en comparación con el consumo de aceite de soja<sup>4</sup>.

El aceite de oliva se distingue de los demás aceites no solo por disponer de una variedad virgen asequible, sino porque sus propiedades cardioprotectoras y otros efectos saludables se han evaluado en numerosos estudios de cohortes y estudios clínicos, con objetivos tanto de marcadores intermedios como de eventos cardiovasculares mayores. Se trata de un componente paradigmático de la dieta mediterránea que determina que este patrón alimentario sea mucho más alto en grasa (vegetal) que otras dietas saludables. La fracción grasa está constituida principalmente por el AGM ácido oleico (C18:1n-9), con pequeñas cantidades de tocoferoles y fitoesteroles. Además, el aceite de oliva virgen contiene polifenoles muy bioactivos y a los que se atribuyen buena parte de los beneficios para la salud que tiene su consumo<sup>2</sup>. Cuando se intercambian por AGS o hidratos de carbono, los AGM disminuyen el cLDL y aumentan el colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), reduciendo así el cociente colesterol total:HDL<sup>3</sup>, como se ha constatado en varios estudios clínicos con aceite de oliva. También existen evidencias de efectos beneficiosos del aceite de oliva y sus polifenoles sobre la función endotelial, inflamación y oxidación de las LDL<sup>2</sup>. Un reciente metaanálisis de 32 estudios de cohortes que relacionaron la exposición a AGM (tanto de origen vegetal como animal), aceite de oliva, ácido oleico y el cociente AGM:AGS con distintas variables de salud, indica que el aceite de oliva, pero no los AGM, se asociaba a una reducción del riesgo de mortalidad total, con un riesgo relativo (RR) de 0,77 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,71-0,84), eventos cardiovasculares (RR: 0,72; IC 95%: 0,57-0,91) y accidente vascular cerebral (AVC) (RR: 0,60; IC 95%: 0,47-0,77) cuando se comparaban los terciles superior e inferior de consumo<sup>5</sup>.

Puesto que el aceite de oliva virgen extra fue uno de los alimentos claves suplementados en una de las ramas del estudio clínico controlado PREDIMED, que evaluó los efectos de la dieta mediterránea sobre la prevención primaria cardiovascular en individuos de alto riesgo, se dispone de evidencia científica de primer nivel sobre los efectos saludables de este aceite. Así, tras la intervención nutricional durante unos 5 años, los resultados principales demostraron que los participantes asignados a la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen experimentaron una reducción media del 30% de eventos cardiovasculares mayores<sup>1</sup>, aparte de otros efectos beneficiosos sobre el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólico, hipertensión arterial (HTA), fibrilación auricular y otros<sup>6</sup>.

### Las margarinas

Estos alimentos son emulsiones estructuradas de agua en aceite que son estables, pueden untarse y proporcionan una sensación agradable en la boca. Su elaboración consiste en transformar un alimento líquido como el aceite en un semisólido fácil de untar. Antiguamente esto se conseguía mediante hidrogenación parcial de aceites insaturados (transformando los dobles enlaces de los ácidos grasos en simples, es decir, creando AGS), con lo cual también se originaban ácidos grasos *trans* (AGT). La evidencia científica aparecida en la década de los noventa en relación con el impacto nocivo de los AGT sobre los lípidos y el riesgo cardiovascular condujo a un notable cambio en la fabricación de margarinas, partiendo de materiales de base más saludables (aceites vegetales insaturados como soja, girasol o canola) en combinación con tecnologías que permitían la producción de productos bajos en AGS y prácticamente desprovistos de AGT (transesterificación en vez de hidrogenación), además de un mayor contenido de ácidos grasos esenciales de las series n-6 (ácido linoleico) y n-3 (ácido  $\alpha$ -linolénico)<sup>7</sup>. La composición nutricional de las margarinas contemporáneas es variable respecto a la proporción de grasa y agua, que oscila entre un 20 y un 80% según sean menos o más ricas en grasa y energía. Contienen hasta un 50% de los ácidos grasos en forma de AGP, de los cuáles un 10-20% son n-3, con solo un 20-25% de AGS y < 1% de AGT. El proceso actual de elaboración de las margarinas permite que mantengan la vitamina E ligada a la fracción grasa del aceite original y además suelen estar fortificadas con vitaminas A y D. Al estar producidas a partir de aceites de semillas, las margarinas y otras grasas de untar de uso común, como la mayonesa, pueden ser para los consumidores una fuente importante de AGP n-6 (linoleico) y n-3 ( $\alpha$ -linolénico), sobre todo en España, donde el consumo de estos ácidos grasos esenciales es más bien bajo<sup>7</sup>.

### Niveles de evidencia sobre grasas comestibles y riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
El aceite de oliva virgen es la única grasa culinaria eficaz en la prevención de las enfermedades cardiovasculares <sup>1</sup>	B

### Recomendaciones

Basándonos en la composición y en los efectos cardiometabólicos de los aceites vegetales de uso común, existen pocas dudas de que la variedad virgen del aceite de oliva

es la más saludable, por lo que se recomienda su uso diario tanto en la cocina como en la mesa. Si se desea utilizar aceites ricos en AGP, como los de canola, soja y girasol, hay que usarlos en crudo para aderezar y no para cocinar o freír, ya que el estrés térmico causa autooxidación de los AGP mediada por radicales libres de oxígeno, generando aldehídos, lipopolisacáridos y otras moléculas proinflamatorias y aterogénicas<sup>8</sup>. En cambio, el aceite de oliva virgen resiste bien las temperaturas de fritura debido a que contiene pocos AGP y abundantes antioxidantes. Por su riqueza en AGP, las margarinas tampoco deben usarse para cocinar o freír, solo para untar.

## Los huevos

La elaboración de platos con huevos, especialmente de gallina (fritos en aceite de oliva, revueltos, en tortilla de patatas o como acompañamiento de ensaladas) forma parte de la cultura gastronómica mediterránea. En la composición de los huevos destacan la ovoalbúmina, proteína de alto valor biológico que contiene todos los aminoácidos esenciales, minerales (selenio, fósforo, yodo y zinc), vitaminas (A, D, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, ácido pantoténico y niacina) y otros carotenoides, como la luteína y su isómero la zeaxantina, importantes para la estructura y la función de la retina. Además de su función como coenzimas, las vitaminas liposolubles (A y D) y los carotenoides presentan un notable efecto antioxidante y antiinflamatorio, con potencial antiaterogénico. El huevo también es una importante fuente de colina, nutriente esencial implicado en la formación de las membranas celulares y del que hay que asegurar un adecuado aporte dietético en mujeres gestantes, ya que su carencia puede provocar defectos en el tubo neural del feto.

La grasa del huevo supone un 11% de la porción comestible, está en la yema y se compone básicamente de triglicéridos y colesterol, conteniendo unos 200-230 mg de colesterol por unidad (350-385 mg/100 g). Con respecto a sus ácidos grasos, la mayor parte son insaturados, 5 g/100 g de AGM y 1,2 g/100 g de AGP, incluyendo el ácido  $\alpha$ -linolénico, mientras que solo contiene 3 g/100 g de AGS. Por su riqueza en colesterol, el consumo de huevos se ha relacionado tradicionalmente con un incremento del colesterol total y del cLDL y ha sido una de las razones para su restricción en las recomendaciones dietéticas para la prevención cardiovascular. Sin embargo, los estudios clínicos revelan que tal incremento es discreto, siendo aún menor en el contexto de dietas pobres en AGS, aunque hay una amplia variabilidad interindividual en esta respuesta. Además, los huevos determinan un discreto aumento del cHDL y favorecen el desarrollo de partículas LDL grandes y poco aterogénicas<sup>9</sup>.

Los estudios prospectivos no apoyan que la ingesta de huevos se asocie al desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) e incluso sugieren que la ingesta de uno diario disminuye el riesgo de AVC en un 12%<sup>10</sup>. Por tanto, no parece haber razones para restringir el consumo de estos alimentos con el argumento de reducir la ECV<sup>11</sup>. Partiendo de estos hechos, el informe científico del Comité Asesor de las Guías Alimentarias norteamericanas 2015 no limita la ingesta de colesterol dietético cuando la fuente principal son los huevos<sup>12</sup>. En todo caso, un reciente metaanálisis de estudios prospectivos concluye que su consumo aumenta el

riesgo de desarrollar DM2 en cohortes americanas, pero no en las europeas y asiáticas<sup>13</sup>, quizá por diferencias ecológicas en los patrones dietéticos y hábitos de consumo.

### Niveles de evidencia sobre la ingesta de huevos y riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
Tanto la población general sana como las personas con factores de riesgo, ECC previa o DM2 pueden consumir hasta un huevo al día sin incrementar su riesgo cardiovascular <sup>10,11,13</sup>	B

### Recomendaciones

Si bien hay recomendaciones discordantes respecto a los huevos y la salud en distintas guías nutricionales, las evidencias científicas actuales sugieren que su consumo no es perjudicial en el contexto de una dieta saludable. Tanto la población general sana como las personas con factores de riesgo cardiovascular, ECC previa o DM2 pueden consumir hasta un huevo al día sin temor por su salud cardiometabólica.

## Las carnes

Las carnes son, como el pescado y los huevos, alimentos ricos en proteínas de alto valor biológico que, sean rojas o procesadas, aportan una cantidad relativamente elevada de AGS, ácido palmítico (C16:0) y esteárico (C18:0). Contienen además colesterol, vitaminas del grupo B y minerales, como hierro, potasio, fósforo y zinc. El contenido graso de las diferentes carnes es variable, siendo menor en las llamadas carnes blancas (pollo, pavo y conejo) que en las rojas y menor en el cerdo que en la ternera o el cordero. Además, el contenido graso está muy influido por su origen anatómico, siendo en el caso del cerdo menor en el lomo que en la costilla o en la panceta. En el cordero es menor en la pierna que en las chuletas, y en la ternera el contenido graso de la falda o vacío cuadruplica el del solomillo. Otro factor determinante es el tipo de alimentación del animal, lo que modifica tanto la cantidad como la calidad de su grasa. La intramuscular es menor en el ganado bovino alimentado con pasto que con pienso, pero además la calidad de la grasa varía entre especies, ya que los cambios inducidos por la dieta son menores en rumiantes que en animales con estómago único, como el cerdo y las aves, porque en el rumen la acción microbiana convierte los ácidos grasos insaturados de la dieta en AGS. La carne magra de cerdo presenta un elevado porcentaje de ácido oleico, que constituye el 44% de los ácidos grasos totales de la grasa de cerdo blanco y el 49% en el caso del cerdo ibérico, ambos alimentados con pienso, siendo el contenido mayor (55%) en el cerdo ibérico alimentado con bellota (que aporta a su dieta una mayor riqueza de grasa insaturada). Evidencias recientes muestran una asociación menor entre el consumo de carne no procesada y el riesgo de ECC, AVC, DM2 o mortalidad total y cardiovascular<sup>14-16</sup>. Por otra parte, la carne roja tiene poco efecto en el perfil lipídico o en la presión arterial. En cambio, existe una relación consistente entre el consumo de carne procesada y el desarrollo de ECV y mortalidad total. Las carnes rojas y las procesadas tienen un contenido similar de AGS y de colesterol, lo que indica que estas diferencias son atribuibles a otros componentes, como son los AGT o el

hecho de que las carnes procesadas contienen mucho más sodio y moléculas potencialmente nocivas, como nitritos y nitratos<sup>7</sup>.

#### Niveles de evidencia sobre las carnes y riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
El consumo de carnes procesadas incrementa la mortalidad total y el desarrollo de DM2 y ECV <sup>14-16</sup>	B
El consumo de carne blanca o carne magra (sin grasa visible), 3-4 raciones por semana, no incrementa el riesgo cardiovascular <sup>14-16</sup>	C

#### Recomendaciones

La carne no procesada debe consumirse de forma moderada, 3-4 veces por semana, de preferencia carnes magras y carnes blancas, retirando la grasa visible antes de cocinarlas. No se recomienda el consumo de carne procesada y sus derivados, que en todo caso solo podría hacerse de forma ocasional.

### El pescado y el marisco

Ambos alimentos son la fuente dietética fundamental de AGP n-3 de cadena larga, que incluyen el ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5n-3) y el ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6n-3)<sup>9</sup>. Abundan especialmente en la carne del pescado azul (sardina, anchoa, atún, arenque, caballa, salmón, trucha, etc.), mientras que la carne del pescado blanco (bacalao, merluza, rape, lenguado, gallo, etc.) es más pobre. Estos ácidos grasos se acumulan en el hígado de los peces, siendo el de bacalao la materia prima habitual para obtener el aceite de pescado, rico en AGP n-3. En general abundan más en el pescado salvaje que en el procedente de piscifactoría, dependiendo del tipo de alimentación que reciba y variando también en función de la estacionalidad, con mayor contenido graso en verano.

La evidencia disponible sobre pescado y AGP n-3 marinos procede en su mayor parte de estudios epidemiológicos. En un metaanálisis de 16 estudios de cohortes con n=422.786 observaciones, enfocado en los ácidos grasos de la dieta y el riesgo de ECV, se constató un beneficio significativo con la ingesta de EPA/DHA (RR: 0,87; IC 95%: 0,78-0,97)<sup>17</sup>. Del mismo modo, un consorcio de 19 estudios observacionales de 16 países encontró que las concentraciones plasmáticas o en el tejido adiposo de EPA/DHA (biomarcadores objetivos de su ingesta) se asociaban con una menor incidencia de ECV fatal e infarto de miocardio comparando los quintiles extremos de ingesta<sup>18</sup>. En otro metaanálisis que reunió datos de 19 cohortes, un incremento de dos raciones semanales de cualquier tipo de pescado se relacionó con una ligera disminución del riesgo cardiovascular, con especial reducción del AVC isquémico<sup>19</sup>. De un análisis de 8 estudios prospectivos también se deduce una reducción del 5% del riesgo de infarto agudo de miocardio por cada ingesta semanal adicional de una ración de 100 g de pescado<sup>20</sup>.

Un aspecto importante a considerar es la presencia en el pescado, además de AGP n-3, de otros nutrientes (aminoácidos como la taurina, selenio, yodo, vitamina D y colina) que pueden contribuir al beneficio de su consumo sobre la salud cardiovascular. La presencia en los peces depredadores de contaminantes (como metil-mercurio, dioxinas y

bisfenoles policlorados) ha sido un motivo de preocupación sobre la seguridad de su consumo, pero parece que su beneficio contrarrestaría el posible perjuicio de los contaminantes<sup>21</sup>. Los derivados mercuriales presentes en mares y océanos se incorporan a la cadena alimentaria, alcanzando una concentración más elevada en los peces de mayor tamaño y en predadores, como los tiburones, la caballa, el pez espada y el atún rojo. En teoría, los contaminantes de este tipo de pescado pueden afectar el desarrollo fetal, por lo que tradicionalmente se ha recomendado que los niños y las mujeres en edad fértil, en especial embarazadas y durante la lactancia, eviten su consumo<sup>12</sup>. Dado sin embargo que los AGP n-3 del pescado, sobre todo el DHA, son esenciales para el desarrollo del sistema nervioso del feto, el consejo a las mujeres gestantes sería el de hacerlo con peces pequeños. En un análisis de cerca de 12.000 mujeres embarazadas, los niños nacidos de madres que ingerían menos de dos raciones de pescado por semana tuvieron un menor rendimiento en test de inteligencia, comportamiento y desarrollo que los nacidos de madres que consumían pescado al menos dos veces por semana<sup>22</sup>. Por tanto, el beneficio del consumo de pescado parece compensar con creces el riesgo potencial de los contaminantes, que abundan más en peces como la caballa, el pez espada, el atún rojo y el tiburón.

Los beneficios del consumo de pescado —especialmente el azul— son atribuibles a su riqueza en AGP n-3, que inducen múltiples efectos biológicos favorables, resumidos en la [tabla 2](#). Por lo general, se ha descrito una reducción del riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte súbita cardíaca en prevención primaria. Sin embargo, en los últimos metaanálisis de observaciones epidemiológicas y estudios clínicos aleatorizados, en pacientes de alto riesgo o en prevención secundaria, no se ha confirmado un menor riesgo de mortalidad total, infarto de miocardio o AVC. Estos resultados se han atribuido en parte al mejor tratamiento de todos los factores de riesgo de estos pacientes, en los que queda «poco margen» para un efecto preventivo adicional de los AGP n-3<sup>7</sup>. En un documento de recomendaciones reciente la *American Heart Association* (AHA)<sup>23</sup> señala, basándose en los hallazgos de estudios clínicos, que en pacientes con ECC previa los suplementos de AGP n-3 marinos en dosis de 1 g/día pueden reducir el riesgo de recidiva fatal, posiblemente mediante la reducción de muerte súbita cardíaca, pero no el riesgo de recurrencia no fatal, por lo que

**Tabla 2** Efectos beneficiosos de los AGP n-3 sobre el sistema cardiovascular

Reducción de la concentración sérica de triglicéridos mediante inhibición de la síntesis hepática de VLDL (en dosis farmacológicas de > 3 g/día)
Menor incidencia de arritmias ventriculares
Reducción del riesgo de muerte súbita
Ligera disminución de la presión arterial
Mejoría de la elasticidad arterial
Efecto antiagregante plaquetario por aumento de prostaciclina
Descenso de la lipidemia posprandial
Disminución de LDL pequeñas y densas y aparición de LDL grandes y ricas en colesterol (menos aterogénicas)

concluyen que el tratamiento con AGP n-3 es razonable en la prevención secundaria de la ECC. Sin embargo, un metaanálisis reciente de 10 grandes estudios clínicos aleatorizados con cerca de 78.000 participantes concluye que los suplementos de AGP n-3 en dosis de alrededor de 1 g/día no se asocian de modo significativo con ECC fatal o no fatal u otros eventos vasculares<sup>24</sup>. Por tanto, las últimas evidencias no apoyan la administración de suplementos de aceites de pescado a pacientes con ECC.

#### Niveles de evidencia sobre el pescado y el riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
El consumo de pescado o marisco 3 veces por semana, dos de ellas en forma de pescado azul, reduce el riesgo cardiovascular <sup>19,20</sup> En pacientes con ECC previa, los suplementos de aceites de pescado no parecen evitar las recurrencias <sup>24</sup>	B

#### Recomendaciones

Incentivar el consumo de pescado es un importante componente de las modificaciones de estilo de vida para la prevención de la ECV. Un beneficio nada desdeñable podría obtenerse cuando sustituye a la carne como plato principal en las comidas. Una recomendación adecuada para reducir el riesgo cardiovascular sería consumir pescado o marisco al menos 3 veces por semana, dos de ellas en forma de pescado azul. Las mujeres embarazadas y los niños deben evitar el atún rojo, el cazón, el pez espada y la caballa.

#### Los lácteos

La leche y derivados (productos lácteos) aportan varios nutrientes como proteínas, grasas sobre todo saturadas, hidratos de carbono y minerales como potasio, fósforo, magnesio y calcio. Además de ser la fuente dietética más importante de calcio, los lácteos aportan micronutrientes como la vitamina D, cuyo déficit se ha asociado con diversas patologías, desde problemas de salud mental al cáncer, aunque la única evidencia científica clara es la que la relaciona con la osteoporosis. Respecto al calcio, un metaanálisis con datos de 12 estudios de cohorte muestra una relación en forma de U entre su ingesta y la mortalidad cardiovascular, de tal forma que el mayor beneficio se obtiene con un aporte de 800 mg/día, con incrementos graduales del riesgo tanto para aportes mayores como más bajos<sup>25</sup>. Otro beneficio potencial de los lácteos se deriva de la presencia de péptidos vasoactivos, con efecto antihipertensivo, debido a inhibición de la enzima convertidora de angiotensina y sobre los que las evidencias son todavía limitadas<sup>26</sup>. Por otra parte, diversos estudios epidemiológicos han concluido que las concentraciones plasmáticas de los ácidos pentadecanoico (C15:0) y heptadecanoico (C17:0), AGS específicos de la leche, se asocian con una reducción del riesgo de ECC y DM2<sup>27</sup>, un ejemplo de cómo, una vez más, el alimento completo (en este caso la leche) es más relevante de cara al riesgo cardiovascular que sus nutrientes mayoritarios aislados (aquí los AGS).

El estudio de la relación entre lácteos y salud es complejo, dada la gran cantidad de productos disponibles, desde lácteos enteros a leches fermentadas, pasando por yogures

de distinto tipo o leches con composiciones grasas muy diferentes. Se considera que los lácteos influyen poco sobre la colesterolemia, su consumo se asocia con un menor riesgo de hipertensión según los resultados de dos metaanálisis, y hay evidencias sugestivas de que no incrementan el riesgo cardiovascular. Es más, un metaanálisis reciente muestra una asociación inversa entre la ingesta total de productos lácteos y el riesgo de ECV y AVC, mientras que no aparece dicha relación con la ECC<sup>28</sup>. En cambio, otro metaanálisis que incluye 31 estudios de cohortes encuentra una asociación inversa entre el consumo de lácteos bajos en grasa y el riesgo de ECC, con un efecto neutro de los lácteos enteros<sup>29</sup>. Además, se ha encontrado una relación inversa consistente entre la ingesta total de lácteos y el riesgo de AVC, especialmente por lo que respecta a los lácteos bajos en grasa<sup>30</sup>. En el caso de la DM2, la ingesta de dichos lácteos podría reducir su incidencia, aunque es importante tener en cuenta la presencia de azúcares añadidos en muchos de ellos, que podrían contrarrestar dicha protección. La ingesta de yogur promueve modificaciones favorables en la microbiota de obesos y diabéticos, con mejoría de la respuesta glucémica y la resistencia a la insulina. Además, los yogures aumentan la concentración de péptido similar al glucagón (GLP)-1, que tiene un efecto anorexígeno y puede representar un papel en sus efectos protectores sobre la obesidad y la DM2. Existen evidencias de calidad moderada que señalan una asociación neutra entre el consumo de yogur y el riesgo de ECV (ECC y AVC)<sup>29,30</sup>, aunque, tras los resultados de 5 metaanálisis, la mayor ingesta de yogur se asociaría a riesgo significativamente menor de casos incidentes de DM2<sup>30</sup>. En todo caso, la relación entre el consumo total de lácteos fermentados y el riesgo de ECV se basa en estudios de baja calidad de los que no se pueden extraer conclusiones claras<sup>31</sup>.

El consumo de queso no altera el perfil lipídico, como sería esperable por su elevado contenido en AGS. Los quesos fermentados contienen andrastina, un metabolito fúngico con capacidad hipocolesterolemiante, ya que inhibe la farnesil transferasa, enzima que modula la síntesis del colesterol. En el citado metaanálisis de Drouin-Chartier et al.<sup>30</sup> se sugiere que el consumo de queso se relaciona inversamente con el riesgo de DM2. A su vez, en un reciente metaanálisis de 15 estudios prospectivos<sup>32</sup> se encontró que, comparado con un consumo bajo de queso, el consumo elevado se asociaba con una reducción del 10-14% del riesgo de ECV total ECC y AVC. Además, había una curva en U entre dicho consumo y ECV, de modo que la mayor reducción de riesgo se observó para una ingesta de queso de alrededor de 40 g/día. En todo caso, los quesos curados contienen cantidades apreciables de sal, por lo que no serían recomendables en pacientes hipertensos.

Aunque las recomendaciones dietéticas para la prevención cardiovascular consideraban de forma preferente la ingesta de lácteos bajos en grasa, existen evidencias de moderada a alta calidad indicativas de que la ingesta total de productos lácteos, quesos y yogur ejerce un efecto neutro sobre el riesgo de ECV y podemos afirmar que, independientemente de su contenido graso, su consumo no incrementa el riesgo cardiovascular. Por otro lado, existen evidencias de alta calidad que relacionan el consumo de productos lácteos bajos en grasa y yogur con una disminución del riesgo de DM2, mientras que con menor grado de evidencia

también se ha observado dicha relación con la ingesta total de lácteos y de queso<sup>30</sup>. Se necesitan más estudios para comparar el impacto de la ingesta de productos lácteos bajos en grasa frente a la de lácteos enteros en relación con la ECV. La heterogeneidad de los productos lácteos puede dificultar extraer conclusiones, pues los beneficios atribuibles a los lácteos en general pueden ser diferentes para cada producto lácteo específico.

#### Niveles de evidencia sobre los lácteos y el riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
Los productos lácteos, enteros o desnatados y fermentados o no fermentados, tienen un efecto neutro o de reducción moderada del riesgo cardiovascular <sup>28-30</sup>	B
El consumo de queso se relaciona inversamente con el riesgo de ECV total, ECC y AVC <sup>32</sup>	B

#### Recomendaciones

Es recomendable consumir al menos 2 raciones diarias de lácteos (leche, leche fermentada, yogur, queso, etc.), en especial por su importante papel nutricional en el metabolismo del calcio y por su riqueza en proteínas de alta calidad biológica. Su restricción no parece ser una estrategia adecuada para la reducción del riesgo cardiovascular, aunque sí se desaconseja el consumo habitual de lácteos con azúcares añadidos y el de quesos curados en hipertensos. Para la prevención cardiovascular es recomendable reducir el consumo de grasa láctea concentrada, como la mantequilla y la nata.

#### Legumbres y cereales

Estos alimentos son semillas con una alta densidad calórica. Poseen matrices complejas muy ricas en nutrientes y fitoquímicos, destinadas a sostener el crecimiento de la futura planta y proteger su ADN y así facilitar la perpetuación de la especie. Las legumbres más consumidas en la dieta española son las lentejas, las alubias, los garbanzos y los guisantes, siendo de un menor consumo las habas y la soja. En su composición predominan el almidón, un hidrato de carbono complejo (15-27%) que tiene un alto contenido en fibra, y las proteínas (5-9%), debiendo señalarse que estas tienen un valor biológico menor que las de origen animal, al carecer de algunos aminoácidos esenciales como la metionina. Su contenido graso es escaso (0-2,5%), y entre los micronutrientes destaca un alto contenido de vitaminas del grupo B, ácido fólico, calcio, potasio e hierro no hemo; destacan también fitoquímicos bioactivos como fitoesteroles y saponinas, que reducen la absorción intestinal del colesterol, y potentes antioxidantes del tipo de los polifenoles<sup>33</sup>. En relación con el papel de las legumbres en la prevención cardiovascular, un reciente metaanálisis de estudios prospectivos mostró que la ingesta de 100 g de legumbres (4 veces/semana) se asociaba a un descenso del 14% del riesgo de ECC, pero no se pudo discernir ningún efecto sobre el riesgo de AVC o de DM2<sup>34</sup>. El efecto cardioprotector de las legumbres se deriva en parte de su efecto hipocolesterolemizante, con reducciones del colesterol total (7,2%), LDL (6,2%) y triglicéridos (16,6%) tras la ingesta de una ración diaria, según un metaanálisis de estudios clínicos. Sin embargo, los datos sobre un presunto efecto de las legumbres de reducir la

presión arterial son poco convincentes<sup>35</sup>. Estos alimentos tienen un bajo índice glucémico y reducen la glucemia y la insulinemia posprandiales, lo que justifica la promoción de su consumo en pacientes diabéticos, si bien no hay una evidencia clara de que reduzcan la incidencia de DM2. En estudios clínicos con dietas de legumbres se ha observado que su consumo durante 6 semanas se asocia con menor peso corporal y perímetro de cintura que las dietas control, lo cual puede adscribirse a su efecto saciante, modulando la ingesta a corto plazo como sucede con los frutos secos.

Los cereales más abundantes en nuestra dieta son el trigo, el arroz y el maíz, con menor contribución de la avena y aún menos de la cebada y el centeno. Los cereales son ricos en hidratos de carbono complejos (65-75% de su peso), con un moderado contenido en proteínas (3-16%), biológicamente incompletas por ser deficitarias en lisina y, en el caso del maíz, en triptófano. Además, los cereales contienen poca grasa (1-6,5%, mayoritariamente insaturada) y, como otras semillas, cuando son de grano completo o integrales son ricas en vitaminas del grupo B, vitamina E, minerales (potasio, calcio, magnesio, fósforo, hierro, zinc y silicio) y otros fitoquímicos con actividad antioxidante (polifenoles). Los cereales integrales conservan, en la misma proporción que el grano intacto, los tres componentes del cereal (salvado, endospermo y germen). Al refinarlos se pierden el salvado y el germen, lo que aminora su beneficio para la salud, al conservar su contenido en almidón pero perder parte de las proteínas y la mayoría de vitaminas, minerales y fitoquímicos. El consumo de cereales integrales se ha asociado a un menor riesgo cardiovascular, como señala un metaanálisis de estudios observacionales, en el que las dosis diarias de 48 a 80 g se asociaron a una disminución en torno al 20% del riesgo de ECC, AVC y mortalidad cardiovascular. Asimismo, se redujo la mortalidad por cáncer, DM2 y otras causas. Estos estudios sugieren la existencia de un efecto dosis-respuesta, ya que un mayor consumo se asoció a una mayor reducción del riesgo de mortalidad por ECV (26-36%)<sup>36</sup>. Otro metaanálisis reciente concluye que existe una asociación inversa entre el consumo de cereales integrales y el riesgo de desarrollar DM2, con una relación dosis-respuesta y una reducción de riesgo del 20% al consumir 3 raciones diarias de 45 g<sup>37</sup>. Por otra parte, diversos estudios clínicos han demostrado un beneficio modesto de los cereales de grano entero sobre el control glucémico y las cifras de colesterol total y LDL. Especialmente relevante es el efecto del betaglucano sobre el metabolismo lipídico, como reconoce un reciente metaanálisis en el que el consumo de avena y cebada, aportando >3 g/día de este nutriente, redujo el cLDL en 12 mg/dl<sup>35</sup>.

Un componente esencial de los cereales de grano entero es la fibra alimentaria, a la que pueden atribuirse en parte los efectos beneficiosos de su consumo regular. Está constituida por hidratos de carbono resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado, que fermentan de forma parcial o total en el colon. Su naturaleza química es heterogénea (polisacáridos, oligosacáridos, lignina y sustancias análogas) y puede ser soluble o insoluble en agua. Su presencia es importante en los cereales integrales (la presente en el trigo y maíz es mayoritariamente insoluble, mientras que en la avena y la cebada es sobre todo soluble), pero

también abunda en las legumbres y los frutos secos<sup>33</sup>. Los cereales integrales contienen hasta 20 g/100 g de fibra insoluble, eficaz para combatir el estreñimiento y regular el tránsito intestinal, mientras que la forma soluble favorece respuestas glucémicas más bajas, contribuyendo a un mejor control de la glucemia y de la insulinemia. Ambas formas de fibra ayudan a controlar el peso corporal al aumentar la saciedad. Además, son clave para mantener el equilibrio de la microbiota intestinal, como se comenta en la sección correspondiente. La quinoa es un pseudocereales que se caracteriza por ser uno de los pocos alimentos vegetales que posee proteínas con todos los aminoácidos esenciales, en una proporción en torno al 20%. Su consumo se acompaña de un menor índice glucémico, ayuda al control de peso por su efecto saciante y carece de gluten, por lo que es recomendable en pacientes celíacos.

#### Niveles de evidencia sobre las legumbres, los cereales y el riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
La ingesta frecuente de legumbres tiene un efecto hipocolesterolemiante y de reducción del riesgo de ECV <sup>34</sup>	B
El consumo diario de cereales integrales reduce el riesgo de ECV, ECC, DM2 y mortalidad cardiovascular, con un efecto dosis-respuesta <sup>36</sup>	A

#### Recomendaciones

Para promover la salud cardiovascular y ayudar a reducir la colesterolemia es recomendable consumir una ración de legumbres al menos 4 veces por semana. El consumo recomendado de cereales integrales es de unas 4 raciones/día, incluyendo pan en todas las comidas del día, pasta 2-3 veces/semana y arroz 2-3 veces/semana. Es interesante la sabia costumbre de nuestra dieta en la que se asocian cereales y legumbres en la misma comida (por ejemplo, arroz con lentejas), lo que supone completar los aminoácidos deficitarios en cada alimento, resultando en una mezcla completa de proteínas de alto valor biológico.

#### Frutos secos

Los frutos secos (almendras, avellanas, nueces, pistachos, anacardos, macadamias, piñones, etc.) son vegetales peculiares por su alto contenido en grasa, que suele superar el 50% de la energía que contienen, pero está formada principalmente por ácidos grasos insaturados, sea AGM tipo oleico (en las almendras, avellanas y otros) o AGP n-6 tipo linoleico y n-3 como el ácido  $\alpha$ -linolénico (en las nueces), mientras que contienen pocos AGS. Aunque los cacahuetes no son realmente frutos de un árbol sino legumbres, su composición general y alto contenido en ácidos grasos insaturados los asimila a los frutos secos, tanto desde el punto de vista nutricional como por sus efectos biológicos. Aparte de su riqueza en grasa, los frutos secos, como todas las semillas, contienen abundante fibra, antioxidantes, potasio, calcio, magnesio y multitud de compuestos fitoquímicos de gran actividad biológica. Estos se encuentran en buena medida en la piel, por lo que es aconsejable consumir los frutos secos crudos, sin pelar ni tostar<sup>38</sup>.

El interés por los frutos secos se inició por evidencias epidemiológicas consistentes de que su consumo habitual

reducía el riesgo de ECC, un efecto protector que se extiende a la ECV total y la mortalidad por cualquier causa, cardiovascular, por ECC y muerte súbita cardiaca, según indica un metaanálisis reciente<sup>39</sup>. Un metaanálisis ulterior analizó estudios prospectivos adicionales que relacionaban el consumo de frutos secos con diversas patologías y llegó a conclusiones similares, añadiendo un efecto beneficioso sobre la mortalidad por diabetes, cáncer, enfermedades respiratorias e infecciones<sup>40</sup>. Además, el consumo de frutos secos se ha asociado a menor riesgo de diabetes e hipertensión<sup>38</sup>. El estudio PREDIMED de prevención primaria cardiovascular ha proporcionado una evidencia científica de primer nivel sobre el beneficio de consumir frutos secos, al demostrar una reducción del 30% en la incidencia de ECV (infarto de miocardio, ictus o muerte por estas causas) tras 5 años de intervención con una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos (30 g al día: 15 g de nueces, 7,5 g de almendras y 7,5 g de avellanas) en personas de alto riesgo<sup>1</sup>.

El efecto cardioprotector puede adscribirse en parte a los efectos lipídicos de los frutos secos. Efectivamente, se ha demostrado en diversos estudios clínicos de intervención dietética a corto y medio plazo, tanto en voluntarios sanos como en pacientes hipercolesterolémicos, que el consumo diario de una cantidad razonable de frutos secos tiene un claro y consistente efecto reductor de la colesterolemia<sup>41</sup>. Los frutos secos más estudiados han sido las almendras y las nueces, pero también se han publicado resultados positivos de estudios con otros, como los cacahuetes, de modo que el efecto hipocolesterolemiante puede considerarse como «de clase». La reducción del colesterol total y el cLDL oscila entre el 5 y el 15% con dosis diarias de 30-75 g y se relaciona con las cifras basales, siendo más eficaz cuando más alto es el colesterol al inicio. También hay una dependencia del índice de masa corporal, de modo que las personas delgadas responden más que las obesas. Los frutos secos no producen cambios apreciables del cHDL, mientras que los triglicéridos se reducen si estaban elevados, pero no en individuos normotriglicéridémicos<sup>41</sup>. De modo notable, el efecto reductor del colesterol se ha observado comparando las dietas de frutos secos con otras dietas saludables, como la mediterránea o la japonesa. Un metaanálisis reciente de 61 estudios clínicos concluye que cada ración (unos 30 g) diaria de frutos secos reduce el colesterol total y LDL una media de 5 mg/dl, la apoB 4 mg/dl (más en diabéticos que en individuos sin diabetes) y los triglicéridos 2 mg/dl<sup>42</sup>. En este metaanálisis no se detectó un efecto significativo sobre la presión arterial.

Una reducción máxima del colesterol del 10% equivale a una disminución del riesgo coronario del 20%, inferior a la observada (alrededor del 34%) en los estudios epidemiológicos con frutos secos, lo que sugiere que pueden tener un efecto protector cardiovascular más allá de su acción lipídica. Se ha demostrado que, en comparación con una dieta mediterránea, una dieta rica en nueces revierte la disfunción endotelial asociada a la hipercolesterolemia de modo independiente a la reducción del colesterol, además de disminuir la inflamación<sup>38</sup>. Este efecto beneficioso de las nueces puede adscribirse tanto a su contenido en ácido  $\alpha$ -linolénico como en arginina o antioxidantes.

Ya que los frutos secos son muy ricos en grasa y tienen un alto valor calórico, existe la preocupación de que su consumo frecuente se asocie a aumentos indebidos del

peso corporal. Actualmente existen suficientes evidencias de estudios clínicos de que los frutos secos, sea añadidos a la dieta habitual (sin ningún consejo para equilibrar las calorías reduciendo el consumo de otros alimentos) o en sustitución de otra fuente de grasa dietética, no inducen ganancia de peso. La explicación principal de esta aparente contradicción es la alta capacidad saciante de los frutos secos, por la que (mientras se comen durante el día o como aperitivo) las calorías ingeridas se compensan limitando lo que se consume en la comida siguiente<sup>43</sup>. También hay una parte de la grasa (hasta un 20%) que no se absorbe por el intestino al estar contenida en membranas celulares, lo cual facilita la defecación.

#### Niveles de evidencia sobre la relación entre frutos secos y riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
Los frutos secos tienen un efecto hipocolesterolemiante dosis-dependiente <sup>41,42</sup>	A
El consumo frecuente de frutos secos se asocia a la reducción de ECV, sobre todo ECC, y mortalidad por cualquier causa <sup>1,38-40</sup>	A

#### Recomendaciones

Consumir con frecuencia (a diario o al menos 3 veces por semana) un puñado de frutos secos (equivalente a una ración de 30 g) es muy recomendable para el control del colesterol y la salud en general. Se aconseja consumirlos crudos y sin pelar (no tostados ni salados) si es factible, ya que la mayor parte de los antioxidantes están en la piel. Para mantener el efecto saciante y evitar ganar peso, deben consumirse durante el día, no como postre después de cenar. Esta recomendación puede hacerse a todas las personas de cualquier edad (a partir de los 5 años); la única contraindicación es la infrecuente alergia a los frutos secos (la más conocida es la alergia a los cacahuetes en la infancia).

## Cacao y chocolate

El cacao comparte con otras semillas una composición favorable en nutrientes y compuestos fitoquímicos. Su principal derivado para el consumo es el chocolate, del cual hay muchas variedades que contienen diversos ingredientes. El chocolate negro es el que tiene una proporción mayor de cacao y menor de lácteos y azúcares; en su composición cabe destacar un 45-60% de hidratos de carbono complejos, un 30-40% de grasa y hasta un 7% de proteínas, además de abundante potasio y magnesio, fitoesteroles y polifenoles de la clase de los flavonoides<sup>33</sup>. Si bien una buena parte de la grasa del cacao está formada por AGS, predomina el ácido esteárico, que carece de efecto hipercolesterolemiante. Los resultados de 14 estudios prospectivos con datos de más de 500.000 participantes, recogidos en un metaanálisis reciente, han relacionado un mayor consumo de chocolate de cualquier tipo con una menor incidencia de ECC, AVC y DM2, concluyendo en un análisis dosis-respuesta que el máximo beneficio se obtiene consumiendo de 2 a 3 raciones de 30 g por semana<sup>44</sup>. Se han efectuado numerosos estudios clínicos con chocolate negro o productos similares para evaluar su efecto sobre variables de riesgo cardiometabólico, cuyos resultados también se han agregado en metaanálisis, demostrando un efecto consistente

de mejoría de la función endotelial y reducción de la presión arterial y de la colesterolemia, con aumento del cHDL; también se ha descrito una mejoría del control glucémico y la resistencia a la insulina. Como con otras intervenciones nutricionales o farmacológicas, se ha observado que los efectos beneficiosos del chocolate son mayores en presencia de factores de riesgo cardiovascular<sup>45</sup>. Un metaanálisis más reciente confirma los efectos beneficiosos del cacao sobre estos biomarcadores de riesgo, además de señalar reducciones de moléculas de inflamación y activación endotelial<sup>46</sup>. De modo notable, algunos de estos estudios clínicos han utilizado flavonoides aislados del cacao en vez de chocolate, observándose el mismo efecto beneficioso sobre la presión arterial y la función endotelial, lo cual señala estos fitoquímicos, que promueven la síntesis de óxido nítrico, como un componente bioactivo principal del cacao<sup>47</sup>. A pesar de su riqueza energética, no hay evidencias de que el consumo frecuente de chocolate negro engorde, probablemente por un efecto saciante similar al de los frutos secos.

#### Niveles de evidencia sobre la relación entre cacao/chocolate y riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
El cacao/chocolate tiene efectos hipocolesterolemiantes y antihipertensivos y mejora la resistencia a la insulina <sup>45,46</sup>	A
El consumo frecuente de cacao/chocolate se asocia a reducción de ECV, AVC y DM2 <sup>44</sup>	A

#### Recomendaciones

Puede consumirse chocolate negro a diario, a las dosis del gusto de cada persona, para reducir el riesgo cardiovascular en el contexto de una dieta saludable. No hay que temer que el consumo de chocolate negro cause un aumento indebido de peso, si bien se aconseja consumirlo durante el día, no por la noche después de cenar, cuando el efecto saciante no se puede compensar ingiriendo menos alimentos en la comida siguiente.

## Café y té

El café y el té son dos de las bebidas más ampliamente consumidas a nivel mundial y ambas son ricas en polifenoles muy bioactivos como antioxidantes y antiinflamatorios, que les confieren su característico sabor amargo. La infusión de café mantiene de las semillas originales una alta concentración de potasio y polifenoles (principalmente ácido clorogénico), aparte de la cafeína, un alcaloide con propiedades excitantes. El café se ha estudiado extensamente en estudios prospectivos en relación con la incidencia de ECV y DM2. Un metaanálisis de 36 estudios detectó una relación inversa no lineal (curva en U) entre el consumo de café entero y la ECV, con una mayor reducción de riesgo (15%) para un consumo mediano entre 3 y 5 tazas/día y un efecto protector similar para la ECC y el AVC, pero sin efecto aparente en consumos de más de 5 tazas al día o de café descafeinado<sup>48</sup>. El consumo de café a largo plazo, incluyendo el descafeinado, también se ha asociado con una reducción moderada del riesgo de síndrome metabólico y DM2 y un menor riesgo de mortalidad cardiovascular o por cualquier causa<sup>49</sup>. Recientemente se han publicado los resultados de dos grandes estudios prospectivos que confirman

una relación inversa entre el consumo de café y la mortalidad total y por diversas causas<sup>50,51</sup>. El café puede aumentar la presión arterial de modo agudo, pero no hay evidencia de que su consumo crónico favorezca la aparición de HTA, e incluso se ha asociado a un menor riesgo de HTA en algunos estudios. El café no filtrado contiene cafestol, un diterpeno que aumenta el colesterol, pero esto no ocurre con el café filtrado o instantáneo<sup>33</sup>.

Las infusiones de té son ricas en polifenoles del tipo de los flavonoides, específicamente catequinas. Para producir té negro, las hojas de la planta *Camellia sinensis* se oxidan en un ambiente controlado, mientras que el té verde se elabora a partir de hojas intactas. El consumo habitual de ambas variedades de té se ha relacionado con una mejor salud cardiovascular, con reducciones de la incidencia de ECV, tanto ECC como AVC, y mortalidad total y cardiaca de alrededor del 20-25% por cada 3 tazas diarias de té según el último metaanálisis de estudios prospectivos, si bien los resultados eran heterogéneos<sup>52</sup>. También hay evidencia de estudios clínicos aleatorizados de que el consumo diario de ambas variedades de té reduce moderadamente la presión arterial y el colesterol total y LDL<sup>53</sup>.

#### Niveles de evidencia sobre la relación entre el café y el té y el riesgo cardiovascular

Evidencias	Grado
El consumo diario con moderación de café (con o sin cafeína) o té se asocia a reducción de ECV (ECC y AVC) y mortalidad total <sup>48-52</sup>	A
El té tiene un efecto moderado de reducción de la presión arterial y la colesterolemia <sup>53</sup>	B

#### Recomendaciones

El consumo habitual de dosis moderadas de hasta 5 tazas por día de café (filtrado o instantáneo, completo o descafeinado) o té (verde o negro) es beneficioso para la salud cardiovascular; además el té reduce la colesterolemia. Por estos motivos, ambas bebidas son recomendables tanto en personas sanas como en aquellas con factores de riesgo cardiovascular. Estas bebidas son acalóricas, excepto si se consumen con un exceso de azúcar, que siempre hay que limitar o suprimir en caso de exceso de peso, DM2 o dislipidemia aterogénica.

#### Verduras, frutas y tubérculos

Las verduras de hoja, las setas, las hortalizas y las frutas comparten un elevado contenido en agua (70-90%) y un bajo aporte calórico, con predominio de los hidratos de carbono, que es más elevado en las frutas. Por otra parte, su contenido en grasas es escaso, predominando las grasas insaturadas con escasas excepciones, como las aceitunas y los aguacates, con un 15% de grasa, preferentemente en forma de AGM, y el coco, con 33% de grasa, con predominio de AGS. Con los procedimientos de conservación de las frutas puede incrementarse su contenido en energía y en hidratos de carbono, sobre todo azúcares, como es el caso de las ciruelas, uvas pasas e higos secos y, en mayor grado, las confituras y mermeladas.

Estos alimentos comparten también su contenido en fibra y en otros biocomponentes con múltiples funciones saludables, como compuestos fenólicos y vitaminas A, C y E con

efectos antioxidantes útiles en la protección cardiovascular y otros procesos relacionados con el envejecimiento. En nuestro entorno existe una amplia disponibilidad de estos alimentos, que se consumen en distintas formas, como ensaladas, cocidos y platos emblemáticos de nuestra cocina, como el gazpacho, el salmorejo o el sofrito, que está presente como ingrediente en muchos guisos. Es importante conocer que la preparación culinaria puede modificar la biodisponibilidad de los componentes de estos alimentos, a veces incrementándola y otras reduciendo su contenido, como sucede con los antioxidantes. Según un metaanálisis, el escaldado, hervido, horneado, uso del microondas y de la olla a presión pueden reducir hasta un 50% la concentración de compuestos fenólicos. Por ello y siempre que se adapte a los hábitos de la cocina mediterránea, sería aconsejable consumir estos alimentos en crudo<sup>54</sup>. Un hábito extendido y poco deseable es el consumo de jugos de fruta de procedencia industrial, frente al de zumos recién exprimidos. Aunque aquellos podrían conservar propiedades de la fruta original, se pierde su contenido en fibra y parte de sus antioxidantes naturales, a la vez que en muchos casos aumenta la densidad calórica por azúcar añadido. Por ello no son recomendables, al parecerse más a los refrescos azucarados que al zumo original recién exprimido. En todo caso estos últimos también son menos completos que la fruta original, ya que aun conservando la mayor parte de nutrientes, incluidos los antioxidantes, pierden el aporte esencial de fibra, que se queda en el exprimidor<sup>55</sup>.

Con respecto a la evidencia epidemiológica, un metaanálisis reciente de 95 estudios observacionales concluye que el consumo de frutas y verduras reduce el riesgo de ECV<sup>56</sup>. La ingesta de una ración diaria de ambos redujo la mortalidad total y cardiovascular entre un 2 y un 8%, de modo dosis-dependiente, por lo que cabe esperar más beneficio con el mayor número de raciones; así, 200 g al día de frutas y verduras redujo el riesgo relativo de ECC un 8%, AVC un 16%, cáncer un 3% y la mortalidad total un 10%<sup>56</sup>. En el estudio PREDIMED se observó que los participantes que consumieron 9 o más porciones diarias de verduras y frutas experimentaron una reducción de ECV del 40% en comparación con los que consumían 5 o menos<sup>57</sup>. Todas las evidencias epidemiológicas sugieren que el consumo de frutas y verduras se asocia a una mayor protección de AVC que de ECC. La razón subyacente podría ser que todos los alimentos de origen vegetal tienen un bajo contenido en sodio y alto en potasio y magnesio, por lo que reducen la presión arterial<sup>35</sup>. Sin embargo, no está claro su efecto sobre otros factores de riesgo cardiovascular. Tampoco se ha efectuado ningún estudio clínico controlado que evaluara el efecto de verduras y frutas sobre eventos clínicos de ECV. Se cree que la riqueza de verduras y frutas en fibra, antioxidantes y minerales ejerce un efecto beneficioso sobre múltiples mecanismos relacionados con la aterogénesis. En cualquier caso, está fuera de duda que estos productos están en el centro de cualquier modelo de dieta saludable, tanto en personas sanas como en las que tienen cualquier nivel de riesgo cardiovascular.

Los tubérculos (patatas, boniatos, batata, yuca y remolacha) son tallos subterráneos engrosados donde se acumulan nutrientes, presentado un elevado porcentaje de agua (77%) e hidratos de carbono complejos, concretamente almidón (18%), con escasa proteína (2,5%), muy poca grasa (0,2%) y

un elevado índice glucémico. Poseen fibra (2 g/100 g) mayoritariamente soluble, y diversos minerales, como potasio, hierro, fósforo, calcio, magnesio y zinc. Su contenido en vitaminas, que predominan en la piel, es escaso y se pierden en gran medida con el almacenamiento y la cocción. Específicamente, una patata asada aporta 80 calorías/100 g, valor similar al resto de tubérculos, pero que puede triplicarse al consumirlas fritas o guisadas. La remolacha tiene menos calorías (46 g/100 g), mientras que el boniato destaca por su contenido en betacarotenos y ácido fólico. Existe la noción de que los tubérculos ayudan al control de la presión arterial por su contenido en potasio, pero no existe evidencia científica suficiente para apoyar esta hipótesis. Por el contrario, un estudio de tres grandes cohortes de Estados Unidos ha demostrado una asociación entre la ingesta de 4 o más raciones de patatas a la semana (hervidas o al horno) y el desarrollo de hipertensión arterial, mayor con el consumo de patatas fritas<sup>58</sup>. Sin embargo, este presunto efecto nocivo de las patatas puede ser debido a que en Estados Unidos se suelen consumir acompañadas de grasas poco saludables. Según un reciente análisis de las cohortes PRE-DIMED y SUN, en España no parece haber asociación entre el consumo de patatas y la presión arterial o la incidencia de hipertensión, lo cual es atribuible a que en nuestra dieta se consumen junto con verduras o legumbres y aceite de oliva<sup>59</sup>. Un metaanálisis reciente de estudios observacionales no encontró ninguna asociación del consumo de patatas con el riesgo de obesidad, DM2 y ECV, excepto en el caso de las patatas fritas, que incrementan el riesgo de DM2<sup>60</sup>. La sustitución del consumo de patatas por igual cantidad de cereales de grano entero como fuente principal de hidratos de carbono redujo el riesgo de DM2 incidente entre un 18 y un 20%.

#### Niveles de evidencia sobre la relación entre el consumo de frutas, verduras y tubérculos y el riesgo cardiovascular

Evidencias	Grado
El consumo de 4-5 porciones diarias entre frutas y verduras reduce la mortalidad global y cardiovascular <sup>35,57</sup>	A
El efecto beneficioso de frutas y verduras es dosis-dependiente y es más evidente sobre el AVC que sobre la ECC <sup>35,57</sup>	B
El consumo de 2-4 raciones a la semana de patatas cocidas o asadas, sin adición de sal, no incrementa el riesgo cardiovascular <sup>58,60</sup>	B

#### Recomendaciones

Con los datos existentes hay unanimidad de nutricionistas y científicos sobre que las frutas, verduras y hortalizas son componentes obligados de cualquier alimentación saludable, por su amplio espectro de beneficios, incluyendo la reducción de las tasas de ECV y la mortalidad por esta causa. Afortunadamente estos alimentos abundan en la tradición culinaria de nuestro país y, puesto que su beneficio es dosis-dependiente, se recomienda que se consuman al menos 5 porciones al día entre verduras y frutas. El consumo debe ser variado, tanto en crudo como en platos cocinados, siendo importante evitar las preparaciones a las que se añaden azúcares en su elaboración gastronómica o industrial. Con respecto a los tubérculos, se recomienda un consumo moderado, de 2 a 4 raciones a la semana, preparadas asadas o

cocidas, preferentemente. Se debe limitar el consumo de patatas procesadas comercialmente, especialmente fritas y con sal añadida.

#### Bebidas alcohólicas

Las bebidas alcohólicas son las que contienen etanol (alcohol etílico). Según su elaboración se diferencian entre las producidas por fermentación alcohólica, como el vino, la cerveza o la sidra, cuyo contenido alcohólico no supera los 15°, y las que se obtienen por destilación, como los aguardientes (whisky, coñac, ginebra, vodka o ron) y los licores con sabor a frutas, hierbas o especias (alcohol entre 20 y 60°). Numerosos estudios epidemiológicos indican que el consumo moderado de bebidas alcohólicas reduce la mortalidad total y especialmente la mortalidad cardiovascular<sup>61</sup>, así como la incidencia de complicaciones cardiovasculares como infarto de miocardio, AVC y arteriopatía periférica<sup>62</sup>. También existen evidencias epidemiológicas consistentes de que el consumo moderado de bebidas alcohólicas reduce el riesgo de DM2<sup>63</sup>. Varios metaanálisis de estudios de cohortes han observado que la máxima protección se da cuando el consumo es de unos 20 g de etanol al día, con una reducción del riesgo de ECV de aproximadamente un 20%. Hasta el momento no se ha realizado ningún ensayo clínico aleatorizado que haya valorado los efectos del consumo moderado de alcohol sobre variables finales como mortalidad o incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores. En cambio, numerosos ensayos clínicos aleatorizados de intervención han analizado los efectos del consumo moderado de alcohol y de las diferentes bebidas que lo contienen sobre los factores de riesgo vascular<sup>64</sup>.

Aunque muchos estudios, incluidas dos revisiones sistemáticas, han señalado que el tipo de bebida alcohólica no es un factor determinante, ya que atribuyen el efecto protector de estas bebidas a su contenido en etanol, metaanálisis más recientes concluyen que el efecto protector de las bebidas fermentadas (vino y cerveza) es mayor que el de los destilados y licores. En este contexto, numerosos ensayos clínicos han analizado los efectos a corto plazo de los diferentes tipos de bebidas sobre los factores de riesgo cardiovascular<sup>64,65</sup>. Todos concluyen el que etanol aumenta significativamente el cHDL, mejora el metabolismo de la glucosa y reduce el fibrinógeno, pero las bebidas fermentadas tendrían un mayor efecto sobre los parámetros de oxidación e inflamación relacionados con la arteriosclerosis, gracias a su mayor contenido en polifenoles. El consumo de vino y cerveza desalcoholizados (sin alcohol) también tienen un efecto protector, al reducir la presión arterial y aumentar las células endoteliales y progenitoras circulantes, implicadas en la regeneración del endotelio vascular. Cabe señalar que un único estudio clínico aleatorizado realizado en Israel ha valorado el efecto sobre factores de riesgo cardiovascular del consumo moderado de vino a largo plazo<sup>66</sup>. En este estudio de administración diaria de forma aleatoria a tres grupos de diabéticos bien controlados 150 ml de vino tinto, 150 ml de vino blanco o 150 ml de agua durante 2 años. En los participantes que recibieron vino tinto aumentaron el cHDL y la apoA1, y los dos grupos que recibieron vino mostraron una mayor sensibilidad a la

**Tabla 3** Cantidad de calorías y porcentaje sobre calorías diarias recomendadas de algunas bebidas

Bebida (ml)	Kcal	% de kcal diarias <sup>a</sup>
Refrescos con gas azucarados (330 ml)	140	7
Zumo de naranja + 1 cucharada azúcar (250 ml)	120	6
Batido (200 ml) sin azúcar añadido	120	6
Bebida energética (250 ml) <sup>b</sup>	115	6

<sup>a</sup> Para una recomendación de 2.000 kcal (aproximadamente).

<sup>b</sup> Promedio de las marcas más vendidas. Pueden llegar hasta un 25% más. No se tienen en cuenta otros componentes, como la cafeína o el sodio.

insulina, pero solo cuando eran metabolizadores lentos de alcohol.

#### Niveles de evidencia sobre el consumo moderado de bebidas alcohólicas y el riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
Las bebidas alcohólicas aumentan el cHDL <sup>64,65</sup>	A
En comparación con la abstención o el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, su consumo moderado se asocia a una reducción de la incidencia de ECV (ECC y AVC), DM2 y mortalidad total y cardiovascular <sup>61-63</sup>	B

#### Recomendaciones

El consumo de bebidas alcohólicas debe ser siempre con las comidas y en el marco de una dieta saludable como la dieta mediterránea, siendo diferentes las recomendaciones para hombres y mujeres, ya que éstas son más sensibles a los efectos del alcohol. El consumo óptimo sería, para los primeros, entre 2 o 3 copas al día (máximo 30 g de alcohol al día) y para las mujeres entre 1 y 2 copas al día (en unos 15 g al día). Los varones de más de 65 años tampoco deberían sobrepasar los 20 g de alcohol al día.

#### Bebidas con azúcares añadidos

La cantidad de hidratos de carbono simples (azúcares: sacarosa, glucosa, fructosa y lactosa) que se consumen en la dieta occidental (tanto en forma visible como incorporados a los alimentos) suele ser superior a la deseable (< 10% del consumo energético diario, lo que equivale aproximadamente a 25 g para los hombres y 20 g para mujeres)<sup>67</sup>. Al contrario que las grasas, estos nutrientes tienen poca capacidad saciante y una elevada palatabilidad, lo que fomenta su sobreconsumo pasivo y continuado. Su presencia es muy abundante en la dieta moderna, ya que están en múltiples productos, desde salsas a lácteos y alimentos a partir de cereales, entre otros. Su consumo está favorecido sobre todo por las bebidas, en especial los zumos artificiales y los refrescos azucarados (tabla 3). Es importante recordar que los perjuicios atribuibles al azúcar se refieren al que se añade artificialmente a los alimentos y no al azúcar intrínseco de estos, ya que en este caso los azúcares se acompañan

de nutrientes y biocomponentes saludables que amortiguarían su potencial efecto nocivo, al margen de que su aporte calórico podría relacionarse con el sobrepeso y la obesidad.

Cada vez hay una mayor preocupación por la presencia de estas fuentes de calorías vacías en la alimentación cotidiana, y se ha estimado que su consumo se asoció a 184.000 muertes en el año 2010 en todo el mundo, derivadas de su efecto promotor de obesidad y patologías relacionadas, como ECV, ECC y cáncer<sup>68</sup>. Los resultados de revisiones y metaanálisis son consistentes en señalar que las bebidas azucaradas incrementan el riesgo cardiometabólico, incluyendo la obesidad visceral y el síndrome metabólico y sus componentes, como la intolerancia a la glucosa y DM2, HTA y dislipidemia aterogénica<sup>69</sup>. Un reciente metaanálisis de 7 estudios prospectivos con 308.420 participantes indica un incremento del riesgo de AVC e infarto de miocardio a medida que aumenta el consumo de bebidas azucaradas<sup>70</sup>.

El reto de sustituir las bebidas azucaradas en la población general es enorme. Más del 50% de los norteamericanos consumen al menos una bebida azucarada al día, con un exceso de 178 calorías diarias en varones y 118 en mujeres. La conducta repetitiva de su consumo hace que se cree un hábito en el que el retorno al consumo de agua como fuente principal de líquido sea difícil, ya que uno se acostumbra al placer adicional del sabor de las bebidas con azúcar añadido. En la práctica, y cuando la transición al agua sea complicada por parte del paciente, se puede facilitar con bebidas endulzadas con edulcorantes acalóricos. Precisamente un estudio clínico aleatorizado en niños que comparó la ingesta diaria de una bebida con azúcar añadido (104 kcal) con una bebida similar con el producto acalórico demostró que este inducía menor aumento de peso y adiposidad a los 18 meses<sup>71</sup>. Aunque los efectos sobre la salud de tales bebidas bajas en calorías no son bien conocidos, se considera que pueden utilizarse para ayudar a reducir la ingesta calórica procedente de las bebidas con azúcar añadido. En Estados Unidos se ha planteado la incorporación en los envases de productos con alto contenido en azúcar de frases sobre sus efectos nocivos, de manera similar al tabaco, aunque su aplicación todavía no se ha hecho realidad. En este contexto, la educación poblacional sería la mejor opción para reducir su consumo, si bien también es útil el aumento de los impuestos sobre estas bebidas.

#### Niveles de evidencia sobre la relación entre bebidas con azúcar y riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
El consumo frecuente de bebidas azucaradas se asocia a un aumento del riesgo de ECV, obesidad, síndrome metabólico y DM2 <sup>68,70</sup>	A

#### Recomendaciones

Las bebidas azucaradas forman parte de la dieta habitual de muchos individuos a nivel global y pueden suponer hasta un 20% del consumo calórico diario. La sustitución de este tipo de bebidas por agua sería muy importante para reducir el consumo energético y el riesgo de obesidad, DM2 y patologías relacionadas. Si el paciente no acepta dicha sustitución, podemos recurrir a las bebidas con edulcorantes artificiales hasta tanto no tengamos una evidencia científica de primer nivel sobre su inocuidad.

## Alimentos funcionales y nutracéuticos en la prevención del riesgo cardiovascular

En las dislipidemias, además de recomendar una alimentación cardiosaludable, es importante considerar la introducción de alimentos funcionales o nutracéuticos con efectos hipolipemiantes. Se trata de alimentos que contienen un componente —nutriente o no nutriente— con un efecto selectivo sobre una o varias funciones biológicas, que es mensurable y proporciona un efecto beneficioso para la salud más allá de su valor nutricional. Con frecuencia se trata de alimentos elaborados, cuya composición se ha cambiado por sustracción (p.ej., leche desnatada), adición (p.ej., leche con fitoesteroles) o permutación (p.ej., leche con la grasa láctea sustituida por grasa vegetal). Sin embargo, está claro que también podemos llamar «funcionales» a los alimentos naturales con propiedades hipocolesterolemiantes, como los frutos secos, las legumbres, los cereales integrales y el chocolate negro (ver secciones correspondientes). Entre los nutracéuticos comercializados como productos hipolipemiantes hay algunos con abundante evidencia científica sobre su eficacia y seguridad y otros cuyos efectos son controvertidos o precisan de más estudios, como se señala en las guías de tratamiento de las dislipidemias de las Sociedades Europeas de Cardiología y Aterosclerosis 2016<sup>72</sup> y en revisiones recientes<sup>73,74</sup>.

### Alimentos funcionales con efecto beneficioso reconocido

Los nutracéuticos con eficacia comprobada en el control de la hipercolesterolemia son los esteroides vegetales o fitoesteroides, la fibra soluble y la levadura roja de arroz (monacolina). A su vez los AGP n-3 marinos tienen, a dosis farmacológicas, efectos hipotrigliceridémicos. Hay que señalar que estos cuatro alimentos funcionales disponen de alegaciones de salud cardiovascular aprobadas tanto por la *Food and Drug Administration* estadounidense como por la *European Food Safety Authority*.

**Esteroides vegetales.** Son compuestos naturales, extraídos de materia vegetal y añadidos a alimentos, habitualmente lácteos o grasas de untar, que constituyen un ejemplo paradigmático de nutracéutico. Los fitoesteroides cumplen una función estructural en las membranas de las células vegetales, equivalente a la del colesterol en las células animales, de ahí su abundancia en las semillas y aceites derivados. Su estructura química difiere de la del colesterol por la presencia de cadenas laterales. Los estanoles, más raros en la naturaleza, son esteroides saturados, es decir, carecen del doble enlace en el anillo esteroideo. Estas modificaciones estructurales hacen que estas moléculas sean más hidrofóbicas que el colesterol, por lo que se absorben menos en el intestino e interfieren con la absorción del colesterol presente en el lumen. La reducción de la absorción determina que llegue menos colesterol al hígado, lo cual tiene dos efectos compensatorios: aumento de la síntesis e incremento de la expresión de receptores LDL. El efecto neto es la reducción de las cifras séricas de cLDL<sup>72-75</sup>. Existen numerosas evidencias científicas de estudios clínicos controlados indicando que el consumo de fitoesteroides/estanoles en dosis de 1,5 a 4g/día disminuye la hipercolesterolemia entre un 5 y un 15%, con un promedio de reducción del 10%<sup>76</sup>. Eso ocurre, aunque la dieta sea baja en colesterol,

porque la bilis transporta grandes cantidades de colesterol al intestino, cuya reabsorción se dificulta cuando se ingieren fitoesteroides. El efecto hipocolesterolemiantes es dosis dependiente hasta 4-5 g al día, pero las dosis recomendadas suelen ser de 2 g/día. La eficacia está relacionada con la hipercolesterolemia basal, de modo que el colesterol se reduce más cuanto más altas son las cifras al inicio. También reducen modestamente los triglicéridos si están elevados. La eficacia hipocolesterolemiantes, que es similar en esteroides y estanoles, se ha comprobado en niños, adultos y personas de edad avanzada, en pacientes con hipercolesterolemia moderada o grave, en pacientes con y sin diabetes o con y sin ECV. Numerosos estudios han demostrado su eficacia en pacientes tratados con estatinas, en los cuales el efecto de reducción del LDL es aditivo. Aunque hay menos estudios, también parecen ser eficaces en tratamientos combinados con ezetimiba o fibratos<sup>75</sup>. La administración de esteroides o estanoles a las dosis indicadas es inocua. Ya que se absorben muy poco y se excretan rápidamente por la bilis, es escaso el riesgo de acumulación en el organismo. La absorción intestinal de las vitaminas liposolubles y los carotenoides requiere la solubilización y transporte micelar igual que el colesterol, por lo que existe un efecto potencial de interferencia de los esteroides/estanoles. Un metaanálisis reciente de 41 estudios clínicos estima una reducción de las concentraciones plasmáticas de carotenos, licopeno y otras vitaminas liposolubles, pero manteniéndose dentro de los límites normales, por lo que no hay implicaciones clínicas negativas<sup>77</sup>. Ya que el betacaroteno es precursor de la vitamina A, en situaciones de aumento de las necesidades como la infancia se aconseja el consumo de fuentes naturales de betacaroteno, como frutas y verduras ricas en carotenoides.

**Fibra soluble.** La fibra alimentaria es el componente de las plantas indigerible por el intestino humano. Casi por definición, una dieta rica en fibra es sana por contener abundantes alimentos vegetales. Existen dos tipos: la fibra soluble en agua y la insoluble, aunque solo la primera es activa metabólicamente, sobre todo la fibra soluble viscosa. Eso es debido a que forma un gel en el agua, lo que aumenta la viscosidad del bolo intestinal y conduce a un retraso en la absorción de nutrientes, incluyendo el colesterol, al mismo tiempo que fija ácidos biliares, incrementando así el catabolismo del colesterol de modo similar a las resinas de intercambio aniónico. Esto explica su efecto hipocolesterolemiantes, conocido desde hace décadas. Además, la fermentación de la fibra en el intestino grueso da lugar a la formación de ácidos grasos de cadena corta, con una acción trófica sobre la mucosa colónica. Hay varios productos, ricos en fibra soluble, que se han comercializado por sus efectos metabólicos y que han demostrado su eficacia hipocolesterolemiantes en estudios efectuados con rigor científico. Entre ellos se incluyen el  $\beta$ -glucano (procedente de avena o cebada), la goma de guar (un extracto de judías secas), la pectina (derivada de frutas), el glucomanán (extracto de la planta *Amarophallus konjac*), el psyllium (extracto de *Plantago ovata*) y la hidroxipropilmetilcelulosa (fibra de celulosa modificada). Según el producto, las dosis diarias oscilan entre 3 y 30 g y se consigue una reducción del cLDL de entre el 10 y el 15%, sin cambios de los triglicéridos o del cHDL. En muchos casos la ingesta de fibra soluble también tiene

efectos beneficiosos sobre el control glucémico y el peso corporal<sup>75</sup>.

**Levadura roja de arroz (*monacolina*).** El arroz rojo fermentado por la levadura *Monascus purpureus* se ha usado desde hace tiempo para colorear la comida y como remedio tradicional en la medicina china. El principal metabolito presente en la levadura roja de arroz es la monacolina K, químicamente similar a la lovastatina y capaz de reducir las concentraciones de colesterol total y de cLDL mediante la inhibición de la actividad de la HMG-CoA reductasa. Según un metaanálisis de 13 estudios clínicos, la administración diaria de preparados de levadura roja de arroz conteniendo 10 mg de monacolina reduce significativamente el cLDL (0,87 mmol/l de media) y los triglicéridos (0,23 mmol/l), pero carece de efecto sobre el cHDL<sup>78</sup>. El contenido de monacolina es muy variable en los distintos preparados, que se consideran fármacos en Estados Unidos y suplementos en la Comunidad Europea y, dado que el ingrediente activo es una estatina, la levadura roja de arroz puede causar síntomas musculares similares en personas intolerantes a las estatinas<sup>73</sup>.

**Ácidos grasos poliinsaturados n-3.** En dosis farmacológicas de 2-4 g/día, los AGP n-3 de origen marino son tan eficaces como los fibratos en la reducción de los triglicéridos y carecen de efectos secundarios, sobre todo si se trata de preparados de aceite de pescado con pureza farmacológica, exentos de los contaminantes de la grasa de pescado tipo metales pesados. Al igual que los fibratos, los AGP n-3 son ligandos de PPAR- $\alpha$  que reducen la síntesis y la secreción hepática de VLDL al mismo tiempo que aceleran su catabolismo mediante estimulación de la lipoproteína lipasa; sin embargo, la reducción de la síntesis de ácidos grasos tiene lugar por mecanismos independientes, lo cual justifica que su efecto de disminución de los triglicéridos sea complementario del de los fibratos. La eficacia de los AGP n-3 en la reducción de triglicéridos se ha demostrado en monoterapia y en tratamiento combinado con estatinas. En la HTG grave del síndrome de quilomicronemia, los AGP n-3 añaden su efecto al de los fibratos, con lo que se consiguen reducciones adicionales de los triglicéridos de hasta un 50% y se minimiza el riesgo de pancreatitis<sup>79</sup>. Se ha señalado que la reducción de triglicéridos con AGP n-3 se asocia a aumentos leves o moderados del cLDL, si bien eso tiene escasa trascendencia, ya que se trata de LDL grandes, poco aterogénicas. Además, en situaciones de HTG es mejor utilizar el colesterol no-HDL como medida de lipoproteínas aterogénicas.

### Alimentos funcionales con eficacia discutible

En este apartado se incluyen una serie de productos con potencialidad hipolipemiente pero que están poco estudiados o hasta ahora los resultados son confusos. Uno de ellos es la berberina, un alcaloide del grupo de las isoquinolinas extraído de plantas y usado en la medicina tradicional china. En estudios experimentales las dosis altas de berberina reducen la colesterolemia en parte por reducción de la expresión de PCSK9 y disminución de sus niveles circulantes. Se han efectuado estudios clínicos y metaanálisis de los mismos en China, con resultados heterogéneos y una reducción del LDL del 20-25% y de los triglicéridos del 13-30%. También se ha descrito un efecto beneficioso sobre la

diabetes y la esteatohepatitis no alcohólica. Se necesitan estudios de alto rigor científico para determinar la utilidad real de la berberina en el control de las dislipidemias. El policosanol es una mezcla natural de alcoholes alifáticos de cadena larga, extraídos principalmente de la caña de azúcar, con un leve efecto inhibitorio de la HMGCoA reductasa. Se ha reportado su efecto hipocolesterolemizante en estudios clínicos efectuados en Cuba, pero estos resultados no se han podido reproducir en estudios clínicos de buena calidad en otros lugares, por lo que por ahora su eficacia en el tratamiento de las dislipidemias es discutible. La proteína de soja puede utilizarse como sustituto de la proteína animal y por tanto reducir las concentraciones de cLDL. Se han efectuado varios metaanálisis examinando los efectos de la ingesta de dicha proteína o de sus isoflavonas (fitoestrógenos característicos de la soja) sobre el perfil lipídico. La mayoría han encontrado un discreto efecto a dosis de 25-50 g/día, con reducción de triglicéridos y aumento del cHDL en algunos estudios. El mecanismo de acción sería por el efecto estrogénico de las isoflavonas. Sin embargo, la mayor parte de la reducción lipídica es atribuible al cambio de proteína animal por vegetal y la consiguiente reducción de la ingesta de AGS y colesterol. Además de estos componentes, se ha señalado, en las secciones correspondientes, que aparte de asociarse con menor incidencia de ECV, el consumo frecuente de un puñado de frutos secos, una ración de legumbres o una ración de chocolate negro tienen un efecto consistente de reducción del LDL, por lo que son claramente alimentos funcionales naturales para el tratamiento de las dislipidemias y el riesgo cardiovascular. También se han descrito propiedades de modulación lipídica de otros componentes alimentarios, como el té verde, concentrados de ajo, extractos de hoja de alcachofa, algas como la espirulina, las bayas del espino blanco, el resveratrol, y otros<sup>73,74</sup>. Sin embargo, para la mayoría de ellos hay resultados contradictorios o insuficiente información.

### Preparados de suplementos con combinaciones de nutraceuticos

Se han efectuado varios estudios clínicos bien controlados examinando los efectos lipídicos de un suplemento que contiene levadura roja de arroz (200 mg, que corresponden a 3 mg de monacolina), policosanol (10 mg), berberina (500 mg), junto a ácido fólico (0,2 mg), el antioxidante astaxantina (0,5 mg) y coenzima Q10 (2 mg). Una reciente revisión de estos estudios concluye que la administración diaria de una dosis de este suplemento es bien tolerada, reduce el cLDL entre un 15 y un 30% y carece de efecto sobre los triglicéridos y el cHDL<sup>75</sup>. Se trata de un efecto hipocolesteromizante similar al de dosis bajas de estatinas y algo superior al de la ezetimiba. También se ha descrito un efecto de mejoría de la sensibilidad a la insulina. Al ser el de los nutraceuticos un importante mercado emergente, se han descrito y publicado resultados clínicos de otras y variadas combinaciones, pero los datos son aún muy preliminares. Este tema se ha revisado en profundidad recientemente<sup>73</sup>.

### Dieta portafolio

Varios alimentos con propiedades hipocolesterolemizantes pueden usarse en combinación en una dieta diseñada

con fines terapéuticos. El reconocimiento de que el consumo aislado de raciones generosas de semillas reduce el colesterol un 5% o más, los alimentos funcionales con fitoesteroles añaden un 10% de reducción media y el cambio de una dieta de tipo occidental a una dieta saludable baja en AGS y colesterol puede contribuir a un descenso del colesterol similar, indica que una combinación de estos alimentos puede conseguir reducciones del cLDL del 30%, similares a las obtenidas con las estatinas de primera generación. Este concepto se comprobó en estudios metabólicos muy controlados en los que los participantes recibían todos los alimentos cuya combinación (llamada «portafolio» por los investigadores) se evaluaba en comparación con 20 mg de lovastatina con un diseño cruzado en períodos de 4 semanas. En la fase dietética los participantes seguían una dieta vegetariana estricta enriquecida en proteína de soja (legumbres), cereales y vegetales ricos en fibra soluble, almendras y una margarina con fitoesteroles, consiguiendo una reducción media del LDL del 30%, similar a la del 33% conseguida con la estatina<sup>80</sup>.

#### Niveles de evidencia sobre los nutraceuticos y el riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
La ingesta diaria de alimentos suplementados con dosis de unos 2 g/día de fitoesteroles o estanoles tienen un efecto moderado de reducción del colesterol total y del cLDL que es aditivo al de los fármacos hipolipemiantes <sup>72-74,76</sup>	A
Otros nutraceuticos (fibra soluble y levadura roja de arroz) reducen el cLDL hasta un 20%, dependiendo de la dosis <sup>63,73</sup>	B
En dosis diarias de 2 a 4 g, los AGP n-3 de origen marino reducen la trigliceridemia hasta un 50%, con efecto aditivo al de los fibratos <sup>79</sup>	A

#### Recomendaciones

Junto con los cambios adecuados del estilo de vida, la utilización de nutraceuticos con eficacia reconocida y seguridad demostrada en la reducción del colesterol (tabla 4) es adecuada tanto para las personas que, presentando concentraciones altas de colesterol, tengan un riesgo cardiovascular global bajo y no precisen tratamiento farmacológico, como para las personas con riesgo cardiovascular alto que tengan intolerancia a la medicación o que, recibiendo tratamiento con estatinas, no alcancen los objetivos terapéuticos de cLDL. Hay que tener en cuenta la limitación que supone el hecho de que no existan estudios de eficacia sobre eventos clínicos de los nutraceuticos, con la notable excepción de los frutos secos suplementando una dieta mediterránea en el estudio PREDIMED<sup>1</sup>. Como en la dieta portafolio, la suma de varios nutraceuticos activos sobre los lípidos puede potenciar la reducción de colesterol a niveles similares a los conseguidos con dosis bajas de estatinas. Por otro lado, los AGP n-3 a dosis de 2 a 4 g/día son una alternativa altamente eficaz e inocua a los fibratos para la reducción de los triglicéridos, en monoterapia en la HTG aislada o en combinación con estatinas en la hiperlipemia combinada. Además, los fibratos y los AGP n-3 tienen efectos complementarios, por lo que su asociación terapéutica proporciona una herramienta muy útil en el tratamiento de la HTG grave. En conclusión, si

bien los nutraceuticos no sustituyen el uso de fármacos hipolipemiantes, pueden complementarlos para aumentar el número de pacientes cuyos lípidos están bien controlados. También permiten reducir las dosis de fármacos y así minimizar la posibilidad de efectos adversos. Pueden beneficiarse especialmente las personas con un colesterol moderadamente elevado y un riesgo global bajo que no desean tomar fármacos o que han tenido efectos secundarios del tratamiento.

#### La sal

El sodio es un mineral esencial que interviene en la regulación de la osmolaridad de la mayor parte de los fluidos extracelulares y es esencial para la homeostasis celular. Al igual que otros minerales, como el calcio, la vitamina D y hormonas como la tiroxina, el sodio presenta una curva en J en relación a su función fisiológica, de tal manera que tanto su deficiencia como su exceso son nocivos para la fisiología celular. Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación directa entre el exceso del consumo de sal (sodio) y el desarrollo de efectos perjudiciales para la salud, incluyendo HTA, enfermedad renal, obesidad y morbimortalidad cardiovascular. Asimismo, se ha demostrado que el consumo excesivo de sodio durante la adolescencia se asocia con una elevación significativa de los valores de presión arterial entre los 18 y los 25 años en los varones, pero no en las mujeres, sugiriendo que este efecto pueda ser sexo-dependiente. De acuerdo con la evidencia disponible a partir de revisiones sistemáticas sobre los beneficios cardiovasculares de reducir el consumo de sal, desde el año 2013 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un consumo de sodio diario inferior a 2 g (equivalente a unos 5 g de sal) en adultos, con cifras menores para la población infantil<sup>81</sup>. Sin embargo, y a pesar de las recomendaciones de las diferentes organizaciones y sociedades científicas para disminuir el consumo de sal en la dieta habitual, este sigue siendo elevado, con niveles medios de 9 g al día, situándose como uno de los principales factores de riesgo de HTA y ECV.

Actualmente está bien establecido que existe una relación directa y lineal entre una ingesta elevada de sodio y las cifras de presión arterial, especialmente en rangos elevados. Una revisión sistemática reciente de 185 estudios clínicos que comparaban dietas altas y bajas en sal concluye con un alto nivel de evidencia que se trata de una medida muy eficaz para reducir la presión arterial, más en población hipertensa que en población normotensa<sup>82</sup>. En cualquier caso, el impacto de un consumo bajo de sodio sobre la mortalidad cardiovascular sigue siendo motivo de controversia<sup>83</sup>. Como hemos comentado, algunos autores han observado un incremento del riesgo cardiovascular con ingestas inferiores a 2,3 g/día de sodio, poniendo así de manifiesto la existencia de una curva en U o en J entre consumo de sal y riesgo. Entre los posibles mecanismos fisiopatológicos del potencial efecto nocivo de una reducción excesiva de sal se encuentra la activación del sistema renina-angiotensina y una mayor predisposición a la resistencia a la insulina<sup>83</sup>. Por el contrario, los recientes resultados del estudio de cohortes *Trial of Hypertension*

**Tabla 4** Alimentos funcionales con efectos sobre el perfil lipídico. Efectos y mecanismos de acción

Alimentos	↓ cLDL	↑ cHDL	↓ TG	Mecanismo de acción
<i>Evidencias científicas consistentes</i>				
Alimentos enriquecidos con fitoesteroles	++	—	+	↓ Absorción colesterol
Preparados de fibra soluble	+	—	—	↓ Absorción ácidos biliares
Levadura roja de arroz	++	—	++	↓ HMGCoA reductasa
Ácidos grasos poliinsaturados n-3	± ↑	—	+++	↓ Secreción y ↑ catabolismo VLDL
Frutos secos	++	—	+ <sup>a</sup>	↓ Absorción colesterol, otros
Legumbres	+	—	+	↓ Absorción colesterol, otros
Cacao y derivados (chocolate negro)	+	+	—	↓ Absorción colesterol, otros
<i>Evidencias científicas controvertidas</i>				
Berberina	±	-	±	↓ PCSK9
Policosanól	±	-	-	↓ HMGCoA reductasa
Proteína de soja	±	±	±	Efecto estrogénico de isoflavonas

<sup>a</sup> Solo en individuos con triglicéridos > 150 mg/dl.

*Prevention* (TOHP), que analiza la relación entre la ingesta de sodio y la mortalidad por cualquier causa a 20 años en 2.974 participantes, confirman el mayor riesgo de mortalidad asociado a la ingesta elevada de sal, observando una relación lineal directa con la mortalidad total, incluso a niveles bajos de ingesta de sodio<sup>84</sup>. Por otra parte, un gran estudio epidemiológico reciente en Estados Unidos sugiere que el consumo excesivo de sodio es el primero de 10 factores nutricionales responsables de mortalidad por enfermedades cardiometabólicas (ECC, AVC y DM2)<sup>85</sup>. Ya que las evidencias disponibles son insuficientes para poder afirmar si reducir el sodio de la dieta a cantidades inferiores a 2,3 g/día es perjudicial o no, lo más prudente sería recomendar entre 2,5 y 4 g/día como la franja más saludable en la que la variación en la ingesta de sodio no se asocia con una mayor mortalidad<sup>81</sup>.

Finalmente, un tema relevante es el diferente comportamiento individual de la presión arterial frente a la ingesta de sal, que puede aumentar mucho en algunos individuos y muy poco en otros. Esta heterogeneidad permite clasificar a las personas como sal-sensibles o sal-resistentes, respectivamente. Se postula que los primeros tienen una hipersensibilidad del sistema renina-angiotensina, de modo que la ingesta mantenida de sal induce una vasoconstricción renal y una mayor reabsorción tubular de sodio, favoreciendo el incremento de presión arterial. Esta sensibilidad a la sal aumenta progresivamente con la edad, es más frecuente en hipertensos y su heredabilidad es mayor en la raza negra (74%). Se sugiere que la sensibilidad a la sal tiene una base genética, pero no hay suficientes datos para atribuirle a variabilidad en genes conocidos. Saber si un individuo es sensible o resistente a la sal es clínicamente relevante, ya que la sensibilidad a la sal constituye en sí un factor de riesgo independiente y potente de morbimortalidad cardiovascular como lo es la propia HTA<sup>86</sup>. El diagnóstico requiere evaluar la respuesta de la presión en medidas repetidas tras períodos de sobrecarga y restricción de sal. En todo caso, el mejor enfoque de cara a la salud pública es limitar la ingesta de sal a nivel poblacional.

### Niveles de evidencia sobre el consumo de sal y el riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
La reducción de la ingesta de sal reduce la presión arterial, más en hipertensos que en normotensos <sup>82</sup>	A
El consumo excesivo de sodio se asocia de manera directa con ECV y mortalidad por causas cardiometabólicas <sup>85</sup>	B

### Recomendaciones

Debe recomendarse una dieta baja en sal (< 5 g/día) a nivel poblacional y con mayor justificación en pacientes hipertensos y sus familiares, recordando que para calcular la cantidad de sal total hay que multiplicar por 2,5 el contenido de sodio de los alimentos. Medidas especialmente eficaces para este fin son limitar el consumo de alimentos ricos en sal, como precocinados, enlatados, salazones, embutidos y bebidas carbónicas. Una alternativa a la sal es utilizar zumo de limón, hierbas aromáticas o ajo. Además, hay que tener en cuenta que para muchas personas el pan constituye la principal fuente dietética de sodio, por lo que es recomendable seleccionar variedades bajas en sal. También es útil identificar a los pacientes sal-sensibles (modificación de los valores de presión arterial entre una dieta con o sin sal), por su inherente alto riesgo de ECV.

### Procesado de los alimentos

El procesado es la manipulación mediante la que los alimentos crudos se adecuan para su consumo o almacenamiento, utilizando procedimientos para mejorar su palatabilidad, su calidad nutricional, su conservación y su seguridad. Dicha manipulación es habitual en la mayoría de alimentos que consumimos e incluye cualquier actuación que se inicia con la preparación y concluye con el cocinado. Con el troceado se dañan los tejidos y se ponen en contacto enzimas y sustratos que normalmente estaban separados por membranas, lo que induce reacciones oxidativas, como el pardeado de muchas frutas y verduras, especialmente

manzanas, champiñones, berenjenas, etc. Además, favorece reacciones de degradación de glucosinolatos que generan isotiocianatos, compuestos con propiedades antitumorales. Con el corte, los tejidos quedan también más expuestos al oxígeno atmosférico, lo que favorece la oxidación lipídica y el enranciamiento por reacciones espontáneas y pérdida de humedad<sup>87</sup>. Con respecto a la preparación culinaria y a su conservación, se dispone de múltiples métodos, siendo los fundamentales la aplicación de frío o calor y la deshidratación. Asimismo, existen otros que se utilizan en mayor o menor grado, como la fermentación, la salazón, la salmuera, el encurtido, el ahumado o la conservación en altas concentraciones de azúcar. Finalmente, el envasado también puede afectar la calidad de los alimentos. Seguidamente se comentan las formas de procesado más habituales.

### Utilización del frío o del calor

Los procedimientos que incluyen el frío son la refrigeración, la congelación y los métodos industriales, como la ultracongelación. Son formas más eficientes de conservación de los alimentos, ya que al reducir la temperatura se disminuye su deterioro, retardando el crecimiento microbiano o inactivando las enzimas que lo promueven. Las pérdidas nutricionales generadas son escasas y dependen de factores como la temperatura alcanzada, su duración y el almacenamiento posterior, con la ventaja de que apenas se afectan sus características organolépticas. Tras el proceso de descongelación las pérdidas más importantes son las de vitamina C. Algunos procedimientos industriales, como el secado o la liofilización, permiten conservar las propiedades nutricionales con mínimo impacto, incluso sobre las vitaminas. Uno de los mayores inconvenientes que poseen estos procedimientos es que tras la congelación la grasa tiene tendencia a enranciarse más temprano. Por su parte, la aplicación de calor desnaturaliza las proteínas, anulando la actividad enzimática y metabólica de los microorganismos, aunque supone una mayor transformación de los alimentos, lo cual puede paradójicamente ser beneficioso o resultar nocivo para su calidad nutricional. Los tratamientos térmicos pueden ser cocciones húmedas, en medios grasos o en seco. Entre los primeros se incluyen el escaldado, el hervido, la cocción al vapor, con o sin presión y el escalfado. Las cocciones en medios grasos incluyen el salteado, el rehogado y las frituras superficial o profunda, mientras que el asado al horno o en parrilla y el gratinado son ejemplos de cocciones en medio seco. También hay combinaciones de las tecnologías mencionadas, como son las cocciones mixtas, donde se incluyen los guisos, los estofados y los braseados. Por su parte, las técnicas más innovadoras, como los populares microondas, la uperización (UHT) y la pasteurización, inducen un calentamiento mayor pero más rápido, con cambios menores sobre el valor nutritivo. De los sistemas tradicionales, las cocciones en medios acuosos favorecen la pérdida de vitaminas, minerales y otros compuestos bioactivos hidrosolubles, aunque el cocinado al vapor provoca una pérdida mucho menor que el hervido. En algunos casos la aplicación de calor resulta en cambios beneficiosos de los alimentos. Ejemplos son la cocción de los huevos, que destruye la avidina, una proteína que dificulta la absorción de la

biotina; la de los tomates, que favorece la biodisponibilidad del licopeno, y la de las legumbres, que permite erradicar componentes potencialmente tóxicos, como las lectinas. Las cocciones desnaturalizan las proteínas y causan pérdidas de aminoácidos esenciales. En aquellas en que se usan grasas, o se realizan en seco, las temperaturas que se alcanzan son mayores que en las cocciones en medio acuoso, lo que supone mayores pérdidas de algunos nutrientes termosensibles, como la tiamina. Las altas temperaturas, como sucede con la fritura, hacen perder compuestos beneficiosos (p.ej., antioxidantes) o generar productos perjudiciales (p.ej., acrilamidas cancerígenas), aunque con una buena técnica de fritura se desarrolla una corteza protectora en la capa superficial del alimento que amortigua el deterioro y retiene una mayor proporción de nutrientes. Sin embargo, este proceso es complejo, ya que además origina las llamadas reacciones de Maillard, donde se combinan las proteínas y los hidratos de carbono para producir el color dorado y pardo característico de estas cocciones y que se puede acompañar de la generación de compuestos antioxidantes, como las reductonas. El empleo de aceites para la fritura favorece su degradación, que es mayor cuanto menor sea su resistencia a la oxidación, por lo que los peores aceites para freír son los de semillas, ricos en AGP que sufren autooxidación por radicales de oxígeno, con generación de hidroperóxidos y otras moléculas proinflamatorias y aterogénicas<sup>87</sup>. Por su parte, el aceite de oliva es resistente a la fritura, tanto por su bajo contenido en AGP como por su riqueza en antioxidantes en el caso de las variedades virgen extra<sup>8</sup>. La fritura también destruye progresivamente los AGP omega 3, característicos del pescado y con múltiples propiedades beneficiosas para la salud.

### Fermentación

En la fermentación se utilizan levaduras, hongos o bacterias específicas para darle al alimento el sabor y la textura deseados, como sucede con la elaboración del pan con levadura y con la producción de bebidas alcohólicas. Otra forma de fermentación es la que se produce por la acción de bacterias que producen ácido láctico, como es el yogur, los pepinos en vinagre y algunos productos cárnicos, como los embutidos. Con ella aumenta la vida útil y la seguridad de los alimentos, modificándose su textura y su sabor. Es de destacar que la fermentación puede potenciar el valor nutricional de los alimentos, ya que los microorganismos producen aminoácidos esenciales, ácidos grasos y vitaminas que son absorbidas. Otras veces la actividad microbiana disminuye el contenido de componentes indeseables, como sucede con las bacterias lácticas que fermentan el pan, y elimina los fitatos, lo cual mejora la biodisponibilidad de minerales como calcio, hierro, zinc y magnesio. Sin embargo, algunas fermentaciones proteicas pueden generar compuestos tóxicos, como las aminas biogénicas o nitrosaminas.

### Otros procedimientos

La salazón consiste en la adición de sal para reducir la actividad de agua del alimento, lo que evita el crecimiento de

microorganismos. Se utiliza principalmente para la conservación de carnes y pescados, siendo un ejemplo de estos alimentos el pescado salado y las carnes curadas en sal. Se pueden lograr efectos similares de conservación con azúcar o alterando el pH con la adición de ácidos, como el vinagre en los encurtidos. En el caso de estos últimos, la salazón se combina con la fermentación y la adición de vinagre, que se utilizan principalmente para la conservación de vegetales (p.ej., coliflor, pepino, pimiento, cebolla y aceitunas) y pescado (p.ej., arenque). El curado es utilizado principalmente en pescados y carnes, y en él se añaden a los alimentos combinaciones de sal, azúcar y a veces de nitratos o nitritos, que además de prevenir el crecimiento bacteriano le dan a la carne un atractivo color rosado, como sucede con el jamón. Es de señalar que no es recomendable el consumo habitual y elevado de estos alimentos, porque los compuestos nitrogenados pueden dar lugar a nitrosaminas cancerígenas. En la curación de los alimentos también se usa a veces el ahumado.

Apoyándose en una abundante bibliografía, en octubre de 2015 la OMS emitió una declaración sobre el consumo de carnes rojas y procesadas y el riesgo de cáncer<sup>88</sup>. En su declaración definía la carne roja como la procedente de los músculos de los mamíferos, incluyendo la de res, ternera, cerdo, cordero, caballo y cabra, mientras que consideraba carne procesada a la que ha sido transformada mediante salazón, curado, fermentación, ahumado u otros procesos para mejorar su sabor o su conservación. La mayoría de las carnes procesadas contienen carne de cerdo o de res, pero también pueden contener otras carnes rojas, aves, vísceras o subproductos cárnicos como la sangre. La relación del consumo de carne roja con el riesgo de cáncer no está muy clara, pero su preparación a altas temperaturas favorece la producción de productos cancerígenos, como aminas aromáticas heterocíclicas y, en el caso de los ahumados, hidrocarburos aromáticos policíclicos. Más clara es la relación de la carne procesada con el riesgo de cáncer colorrectal y gástrico, porque su elaboración favorece la generación de tales productos.

Algunas técnicas de procesado pueden aumentar el valor nutricional de los alimentos. Este es el caso de la pastificación del trigo duro para la preparación de pasta alimentaria, en la que se genera una capa protectora que frena la hidratación y la gelatinización de los almidones en el momento de la cocción, reduciendo el índice glucémico del alimento. Con respecto al envasado de alimentos, su función es prevenir la oxidación y pérdida de nutrientes y enlentecer los procesos de maduración para que se conserven durante más tiempo, en especial a baja concentración de O<sub>2</sub> o elevada de CO<sub>2</sub>. Cada vez más frecuentemente, el envasado implica el empleo de aditivos alimentarios, sustancias naturales o artificiales que se añaden con un propósito técnico específico, como conservantes, estabilizantes, antiaglomerantes o gases del envasado. Estos productos no son ingredientes y no siempre se conoce suficientemente su efecto a largo plazo sobre la salud. En conjunto, el procesado de alimentos implica la adición de componentes o la generación de otros, que pueden favorecer el riesgo cardiovascular<sup>89</sup>.

### Niveles de evidencia sobre los alimentos procesados y el riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
El procesado hace perder a los alimentos nutrientes beneficiosos, en especial cuando han soportado temperaturas altas <sup>87</sup>	A
El procesado favorece el desarrollo de obesidad y de los factores de riesgo cardiovascular <sup>89</sup>	B
La fritura realizada con aceite de oliva es de mayor calidad que la que se realiza con aceites de semilla, tanto por su bajo contenido en AGP como por su riqueza en antioxidantes en el caso de las variedades virgen extra <sup>8</sup>	A

### Recomendaciones

El procesado de los alimentos cada vez es más universal, y existen procedimientos que mantienen su capacidad nutricional y otros que favorecen su deterioro y la generación de productos perjudiciales para la salud. Por ello es recomendable elegir los alimentos frescos o los congelados, mínimamente procesados, evitando el consumo de los que han soportado temperaturas altas y en especial los cárnicos procesados. Por otra parte, no se deben consumir aquellos que contienen, de forma añadida, sal, nitratos, azúcares y grasas, porque existe un elevado riesgo de que estas sean parcialmente hidrogenadas, ricas en AGT. Para freír debe utilizarse siempre aceite de oliva, preferiblemente virgen, y no aceites de semillas, ya que estos se desnaturalizan con el estrés térmico, dando lugar a productos potencialmente nocivos.

## Los modelos de alimentación y estilo de vida saludable

### La dieta mediterránea

La mayoría de los estudios clínicos que relacionan la alimentación con la salud han investigado los efectos de los macro y micronutrientes y, con menor frecuencia, el de los alimentos completos. Esto genera el debate de la interpretación de los resultados, porque la alimentación no se basa en nutrientes ni en alimentos aislados, sino en complejas mezclas de unos y otros. Por otra parte, son múltiples los factores personales y culturales que condicionan que cada persona tenga su propio modelo de alimentación. No obstante, las poblaciones que viven en el mismo entorno cultural y geográfico están influidas por circunstancias que homogenizan su disponibilidad y la predilección por los alimentos, con lo que cada entorno geográfico ha configurado tradicionalmente un modelo alimentario razonablemente común que cada vez se pone más en cuestión por la actual disponibilidad de cualquier tipo de producto procedente de cualquier remoto lugar del mundo. En nuestro entorno el mencionado modelo geográfico ha sido la dieta mediterránea, caracterizada por un patrón de consumo que incluye abundantes verduras, frutas, legumbres y frutos secos; pescado, carne de ave sin grasa, lácteos fermentados (yogur y queso) y vino (con las comidas) con moderación, y escaso consumo de carnes y derivados, alimentos procesados en general, dulces y bebidas azucaradas. Existen suficientes evidencias del beneficio

de este modelo de dieta para la salud, en especial para la prevención de la ECV, con evidencias que se apoyan en estudios clínicos tanto observacionales como de intervención. En una reciente revisión se señala que el conjunto de 13 metaanálisis de estudios observacionales y 16 metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo casi 13 millones de participantes, muestra de forma robusta y con escasa heterogeneidad entre estudios que la mayor adherencia a la dieta mediterránea reduce la mortalidad global, las ECV, la enfermedad coronaria, el infarto de miocardio, la incidencia global de cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y la diabetes<sup>90</sup>. De todos los ensayos, probablemente el de mayor calidad es el estudio PREDIMED, con un especial valor para nuestra población por haber sido realizado enteramente en España<sup>1</sup>. En él se demostró que una dieta mediterránea, suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos en comparación con la recomendación de reducir todo tipo de grasa dietética, redujo la incidencia de ECV en un 30% tras cerca de 5 años de seguimiento. El reconocimiento a las evidencias de primer nivel proporcionadas por el estudio PREDIMED se ha traducido en las recomendaciones hechas por distintas sociedades, como la AHA, el *American College of Cardiology* (ACC) y la *European Society of Cardiology* (ESC), en las que se considera la dieta mediterránea como modelo saludable para la prevención cardiovascular, aunque reconocen que su efecto favorable induce solo un impacto modesto sobre los factores de riesgo intermedios<sup>91</sup>.

Precisamente por ser un patrón alimentario bien conocido entre nosotros, la dieta mediterránea es el más fácil de difundir y preconizar en nuestra población, lo que simplifica la recomendación por parte de los profesionales de la salud. No obstante, su definición precisa no está exenta de dificultades, sobre todo por las diferencias culturales entre distintos pueblos del Mediterráneo. Quien propuso la definición más aceptada fue Walter Willett<sup>92</sup>, autor que identificó el modelo de dieta mediterránea a partir de los hábitos de alimentación de Creta y del sur de Italia en los años sesenta. Entre los aciertos de su propuesta se incluye su representación en forma de pirámide, como una forma práctica y comprensible para su difusión. Un grupo de investigadores en nutrición de los países mediterráneos reinterpretaron esta pirámide añadiéndole componentes del estilo de vida mediterráneo, como la biodiversidad y la sostenibilidad de los alimentos consumidos, las prácticas culinarias, el ejercicio físico regular, el descanso adecuado y el comer sentado con familia o amigos<sup>93</sup>. Recientemente, Davis et al.<sup>94</sup> han revisado la literatura existente y conceptualizado mejor las características fundamentales de la dieta mediterránea, incluyendo el número de raciones de alimentos de consumo diario, los gramos imprescindibles de los grupos de alimentos clave y el contenido en nutrientes y fitoquímicos bioactivos que son fundamentales. Con ello se pretende disponer de una definición común de trabajo, mejorando los distintos sistemas de *scores* que suelen basarse más en alimentos que en nutrientes.

## Dieta DASH

La dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension* [Enfoque dietético para detener la hipertensión])<sup>95</sup> se trata

de un plan dietético que enfatiza la ingesta de fruta, verduras, legumbres, cereales integrales y frutos secos asociada a la disminución de alimentos ricos en AGS como las carnes y lácteos enteros, así como dulces y bebidas azucaradas. Se ha comprobado que este patrón de dieta, con predominio de hidratos de carbono complejos, es particularmente útil en el control de la presión arterial, siendo aún más eficaz cuando se asocia a una reducción en la ingesta de sodio<sup>96</sup>. Además de la presión arterial sistólica y diastólica, las dietas tipo DASH también se asocian a reducción del colesterol total y del cLDL, pero no de los triglicéridos<sup>97</sup>. Un reciente metaanálisis de estudios prospectivos indica que una puntuación alta en una dieta tipo DASH se asocia a una reducción significativa de enfermedades crónicas, incluyendo ECV, DM, cáncer, enfermedades neurodegenerativas y mortalidad total<sup>98</sup>. Por sus efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovascular, la AHA recomienda las dietas tipo DASH junto con las dietas mediterránea y vegetariana, para cumplir con las recomendaciones de dieta y estilo de vida para la prevención cardiovascular<sup>99</sup>.

## Dieta vegana / vegetariana<sup>100</sup>

Se basa en una alimentación libre de productos de origen animal. La dieta vegetariana incluye varios modelos, desde la vegana, absolutamente restrictiva en productos animales, hasta la lactoovovegetariana o la pescovegetariana, que permiten el consumo de los alimentos que les dan nombre. Una limitación de la dieta vegetariana, en especial la más estricta, es el riesgo de carencia de vitamina B<sub>12</sub>, que se encuentra en la carne, pescado o leche, por lo cual debe suplementarse de forma habitual. Por otra parte, la ingesta de grasas animales y de colesterol es nula, con lo que puede ser beneficiosa en el control lipídico, del sobrepeso y de la HTA. Destaca el mayor aporte de fibra que en las dietas convencionales. Diversos metaanálisis han corroborado que la dieta vegetariana / vegana puede tener un efecto protector sobre la mortalidad por cualquier causa y la incidencia de ECC de hasta un 25%<sup>101</sup>. Como la dieta DASH y la mediterránea, la AHA también recomienda la dieta vegetariana para cumplir objetivos nutricionales de reducción del riesgo cardiovascular<sup>99</sup>.

## Alternate Healthy Eating Index

El Índice de Alimentación Saludable Alternativo (AHEI) fue diseñado para evaluar la adhesión a las Guías Alimentarias para los estadounidenses. Se trata de una puntuación en la que cuentan positivamente un mayor consumo de cereales integrales, verduras, legumbres, frutas, frutos secos y una ingesta moderada de AGP totales, AGP n-3 y alcohol, a la vez que cuentan negativamente las carnes rojas y procesadas, azúcares, AG *trans* y sodio. Su cumplimiento se asoció con una reducción del riesgo de enfermedades crónicas (ECV, DM y cáncer) en hombres y mujeres adultos<sup>102</sup>. Por tanto, el AHEI distinguía la calidad dentro de los grupos de alimentos y reconoció los beneficios para la salud de los aceites insaturados. El reciente metaanálisis de Schwingshackl y Hoffmann<sup>103</sup> de estudios observacionales concluye que, de modo similar a las dietas tipo DASH, una mayor puntuación del AHEI se asocia a protección de ECV y otras

enfermedades crónicas y mortalidad por cualquier causa. Los estudios fueron significativos en la predicción de enfermedad crónica y riesgo de ECV<sup>104</sup>. Esto indica que, como en caso de la dieta mediterránea, mejorar la calidad de los alimentos en la dieta reduce el riesgo de enfermedades crónicas.

### Dieta baja en grasas

Se basa en restringir la ingesta de grasas, en especial las grasas saturadas y el colesterol. En comparación con dietas altas en grasa, estas dietas ricas en hidratos de carbono reducen el colesterol total y el cLDL en un 10-20%, pero pueden aumentar los triglicéridos si son altas en azúcares. También resultan útiles en el control del peso, dado que la disminución de la ingesta total de grasas conduce a la reducción de la ingesta de calorías<sup>103</sup>. Durante mucho tiempo se ha recomendado la dieta baja en grasas para la prevención de la ECV, pero a pesar de las grandes expectativas que existían con este modelo de dieta, preconizado en especial en Estados Unidos, un estudio aleatorizado en más de 48.000 mujeres posmenopáusicas demostró que no reducía el riesgo de ECV, incluyendo ictus y enfermedad coronaria<sup>105</sup>. Actualmente se puede concluir que este modelo está en entredicho, por tanto, no hay razones para recomendarla.

### Dieta paleolítica

Se basa en que la alimentación ideal para el ser humano es la de sus antepasados de la Edad de Piedra. Se trata, pues, de un plan nutricional basado en la antigua dieta de plantas silvestres y animales salvajes, por lo que se ingieren grandes cantidades de proteína y grasas, obtenidas de alimentos como la carne o el pescado, y muy pocos hidratos de carbono, como los de los productos lácteos, las frutas y las verduras. Se come con hambre hasta saciarse sin restricciones. Estudios recientes han demostrado un beneficio en el control glucémico, sobre todo en pacientes diabéticos en los que se administró dieta paleolítica<sup>106</sup>, aunque no por ello es una dieta que se deba recomendar ni está descrito que mejore el riesgo cardiovascular, aparte de la imposibilidad práctica de seguirla por la mayor parte de la población.

#### Niveles de evidencia sobre dietas saludables y riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
La dieta mediterránea reduce los episodios de ECV en pacientes de alto riesgo <sup>1</sup>	A
La dieta vegetariana reduce los eventos coronarios en un 25% <sup>101</sup>	B
La dieta pobre en grasa y rica en hidratos de carbono no reduce el riesgo de ECV <sup>105</sup>	B
La dieta DASH reduce la presión arterial, el cLDL y la ECV <sup>103</sup>	A

#### Recomendaciones

Las diferentes dietas saludables tienen muchos componentes en común, de lo que son ejemplos las dietas DASH, la mediterránea o la vegetariana, que hacen hincapié en el consumo de frutas, verduras, legumbres y pescado y en la restricción o disminución de carnes y de grasas saturadas. Hay una fuerte evidencia de que los patrones alimentarios

de base vegetal, bajos en AGS, colesterol, sodio y con un alto contenido en fibra, potasio y ácidos grasos insaturados, son beneficiosos y reducen la expresión de los factores de riesgo cardiovascular<sup>99,103</sup>. Dado el carácter mediterráneo de nuestra población, nuestras recomendaciones deben girar en torno al modelo de la dieta mediterránea. Pero, además, esta dieta se alinea perfectamente con la propuesta de dieta saludable hecha por la Universidad de Harvard (*Healthy Eating Plate*), que tiene como interés adicional el dar recomendaciones preferentemente positivas, sencillas y también de fácil difusión<sup>107</sup>. En resumen, tanto un modelo como el otro incluirían:

1. El empleo de aceites saludables, en nuestro caso el aceite de oliva virgen, para cualquier uso, lo que supone evitar las grasas *trans* y la mantequilla.
2. Cuanto más consumo de vegetales y mayor variedad de ellos mejor, a ser posible de proximidad.
3. Fruta abundante de todos los colores y asimismo de proximidad, en especial como postre habitual.
4. Las bebidas deben ser preferentemente agua, té o café, mejor sin azúcar. Consumir leche diariamente (1-2 vasos), así como zumos naturales (1 vaso diario), pero no los industriales ni los que contienen azúcar añadido.
5. Los cereales y sus derivados, como la pasta o el pan, deben ser preferentemente integrales y consumirse a diario. Aunque desde hace décadas la dieta mediterránea tradicional incluía en sus platos el arroz refinado y utilizaba también la harina refinada para preparar la pasta, la composición del sofrito presente en sus platos contrarrestaba el efecto glucémico del cereal refinado. Las legumbres deben estar presentes 2-3 días a la semana y los frutos secos al menos 3 días a la semana.
6. Las fuentes de proteínas saludables incluyen las de origen vegetal y animal. Entre las primeras se incluyen los cereales enteros, las legumbres y los frutos secos. Entre las de origen animal están la leche, el pescado y la volatería (sin grasa), que pueden consumirse con distintas frecuencias, como se indica en la tabla final de este documento. Se deben excluir de forma especial los productos animales grasos y procesados.
7. La actividad física es clave en el estilo de vida mediterráneo tradicional, por lo que se debe recomendar a diario, de acuerdo con la edad y las circunstancias físicas de cada uno.

### La nutrición «personalizada» y de «precisión» en el siglo XXI

En la última década se ha producido un gran avance en el conocimiento científico que nos dirige hacia la nutrición de «precisión»<sup>108</sup>. Su fundamento se apoya en la nutrigenómica, que ha demostrado que el genoma humano es sensible al entorno nutricional, de forma que los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) que interaccionan con la dieta en pacientes de alto riesgo cardiovascular (síndrome metabólico, diabetes, cardiopatía isquémica, etc.) modifican los marcadores intermedios de la enfermedad, tales como los parámetros de inflamación sistémica, del metabolismo lipídico y de la glucosa, e incluso el riesgo de eventos clínicos de ECV<sup>109</sup>. Además, los estudios de asociación de genoma

completo (GWAs) han supuesto un avance importante al permitir identificar nuevas variantes genéticas hasta ahora desconocidas y con potencial interés sobre la expresión de la ECV. A este escenario se están incorporando otros marcadores genéticos, como son las variaciones en el número de copias (CNV) de ADN. Otra área de interés que también ha tenido un importante desarrollo en los últimos años es la epigenética nutricional, que podría ayudar a explicar los mecanismos no dependientes de la secuencia genética por los que los nutrientes y otros factores ambientales contribuyen a modular la expresión génica y el desarrollo de enfermedad. De esta forma un modelo de alimentación personalizada podría retrasar o incluso revertir estos cambios epigenéticos y, por lo tanto, modificar la expresión de la enfermedad. Adicionalmente, para aumentar la consistencia de nuestro conocimiento se están realizando múltiples estudios para conocer cómo los nutrientes regulan la expresión génica, centrados entre otros en análisis transcriptómicos, metabolómicos, lipidómicos y proteómicos, que junto con la aplicación de técnicas bioinformáticas permitirán integrar toda la información necesaria en grandes megabases de datos, para poder diseñar la dieta que mejor convenga a cada persona. Finalmente, hay que destacar el papel que puede jugar la asociación entre alteraciones del sistema circadiano y la ECV. Estudios recientes sugieren que la interrupción o desincronización interna de dicho sistema puede contribuir a manifestaciones clínicas como obesidad, dislipidemia, HTA, DM2 y ECV. Un aspecto interesante es que estos ritmos circadianos están modulados por factores genéticos. Así, los estudios recientes sobre polimorfismos en genes reloj y sus interacciones con la dieta abren una puerta al desarrollo de nuevas terapias basadas en la crononutrición<sup>110</sup>. Por ello, la caracterización cronobiológica del individuo también puede ser útil para aplicar una dieta adecuada en función de las características genéticas de cada persona. Finalmente, hay que destacar que, en la actualidad, aunque con limitaciones, ya existen en el mercado algunos chips genéticos para conocer e incluso predecir el componente genético de algunas enfermedades y sus complicaciones, así como la posible respuesta a determinados nutrientes y patrones de dieta basados en el estudio genético individual. Por ello consideramos que, aunque todavía queda mucho por conocer, la nutrición de precisión es un futuro con mucho presente.

Actualmente al ser humano hay que considerarlo un supraorganismo, basado en que dispone de un metagenoma: su propio genoma y el genoma de su microbiota, constituida por todas las bacterias que contiene su organismo. La microbiota intestinal actúa colectivamente como un órgano integrado, regulando múltiples funciones biológicas<sup>111</sup>. Sin embargo, nuestra flora está poco regulada por factores genéticos, pero es influenciada por factores ambientales, en especial la dieta, lo que permite su posible modulación con la aplicación de cambios nutricionales. En este contexto, en los últimos años se ha demostrado una relación entre el metabolismo de la fracción de colina presente en la fosfatidilcolina (lecitina) de la dieta y la ECV. Esta conexión puede estar mediada por la microbiota intestinal, que a partir de la colina produce el metabolito trimetilamina (TMA), que el hígado transforma en N-óxido de trimetilamina (TMAO), una molécula considerada proaterogénica, que favorece la resistencia a la insulina y la acumulación

de colesterol en los macrófagos, generando células espumosas que se acumulan en la pared arterial y favorecen la aterosclerosis<sup>112</sup>. Así, en un estudio reciente que incluía 4.007 personas se ha demostrado que la microbiota intestinal juega un papel importante en la producción de TMAO, relacionando los mayores niveles circulantes de este metabolito con una mayor incidencia de desarrollar eventos cardiovasculares mayores, siendo este efecto independiente de otros factores de riesgo cardiovascular clásicos<sup>113</sup>. En la misma línea, un reciente metaanálisis de estudios observacionales concluye que las concentraciones elevadas de TMAO circulante o sus precursores se asocian a un aumento de eventos de ECV y mortalidad tras ajustar por otros factores de riesgo<sup>114</sup>. No obstante, se ha cuestionado recientemente la posibilidad de que dicho metabolito pueda ser consecuencia y no causa de ECV<sup>112</sup>. La microbiota intestinal también se ha relacionado con el metabolismo lipídico a través de diferentes rutas metabólicas, entre las que destacan los ácidos grasos de cadena corta y los ácidos biliares, que regulan la homeostasis energética a través de los receptores nucleares activados por los ácidos biliares FXR (receptor X farnesoide) y TGR5. Finalmente, existen otros mecanismos relacionados con la producción de lipopolisacáridos y peptidoglucanos que se han relacionado con el transporte reverso de colesterol, la hiperlipidemia y la inflamación vascular.

Múltiples estudios han confirmado el paradigma de que la microbiota es manipulable nutricionalmente, con cambios favorables asociados en especial al aporte de fibra. En este contexto, datos de estudios recientes sugieren un beneficio de la restricción de la L-carnitina de los alimentos, fundamentalmente limitando el consumo de carnes rojas y sus derivados, pues el metabolismo microbiano de la L-carnitina también favorece la formación de TMAO, y la asociación de concentraciones séricas elevadas de ambas moléculas parece asociarse a ECV<sup>114</sup>. Este sería un mecanismo que explicaría el conocido papel promotor del riesgo cardiovascular del consumo de carne y derivados. En este contexto, una estrategia efectiva para prevenir la ECV sería limitar el consumo de dichos alimentos para disminuir los niveles circulantes de TMAO. Sin embargo, la betaína, otra molécula precursora de TMAO, se encuentra solo en vegetales, cuyo consumo se relaciona inversamente con el riesgo cardiovascular, lo que cuestiona de nuevo la aterogenicidad del TMAO<sup>112</sup>. En otra línea, se ha confirmado que las dietas ricas en productos vegetales favorecen la presencia de microorganismos, como el *Faecalibacterium prausnitzii*, productores de butirato, un ácido graso de cadena corta originado por el metabolismo de los polisacáridos que tiene efectos beneficiosos, tanto locales (nutrición de la mucosa colónica con una acción antitumorigénica) como sistémicos (protección del riesgo de diabetes, obesidad y arteriosclerosis). Este cambio en la microbiota también se ha observado con una dieta mediterránea en obesos, a pesar de que esta dieta contiene un alto porcentaje de grasa, si bien se trata de grasa insaturada<sup>115</sup>. Esto sugiere que es la calidad y no la cantidad de la grasa lo que puede influir en la modulación de la microbiota. Se conoce la capacidad de prebióticos, de probióticos y del trasplante fecal para modificar la microbiota. Los prebióticos aumentan el número de bifidobacterias, mientras que el efecto de los probióticos es más amplio, ya que, al igual que la dieta mediterránea, tienen efectos directos o

derivados de su capacidad para estimular funcionalmente la flora residente. Por tanto, hay datos que apuntan a la capacidad de la dieta para prevenir la ECV modificando la microbiota intestinal, pero se necesitan estudios específicamente diseñados para ello que proporcionen evidencias científicas claras y permitan su aplicación en la práctica clínica.

## Resumen

En los últimos años el concepto de nutrición personalizada ha ganado especial relevancia en el campo de la salud. Identificar y promover la dieta y el estilo de vida óptimos para cada persona en función de sus rasgos genéticos puede ser fundamental a la hora de prevenir y tratar enfermedades crónicas, en especial la ECV.

## La adherencia a la dieta: estrategias para mejorarla

El concepto de «adherencia» reconoce el derecho del paciente a decidir si sigue o no las recomendaciones que se le hacen e implica su participación activa en el régimen terapéutico. La adhesión a un plan para modificar el patrón de alimentación requiere un gran esfuerzo personal y son escasos los buenos resultados a largo plazo<sup>116,117</sup>. La mayoría de las personas prefieren los medicamentos en lugar de tener que someterse al esfuerzo de cambiar sus hábitos, por lo que cualquier iniciativa exige la suficiente motivación para poder mantener las recomendaciones a lo largo del tiempo. Por ello es importante que se tome la decisión del cambio de estilo de vida cuando el individuo tenga una situación anímica favorable, sin síntomas depresivos ni situaciones de estrés<sup>117</sup>.

Las estrategias para conseguir la adherencia se centran en 5 pilares fundamentales: a) el propio paciente; b) la familia; c) el equipo de salud que lo atiende; d) el sistema sanitario en el que se mueve, así como el equipo médico, y e) el modelo de alimentación propuesto al paciente. La falta de adherencia se debe al fallo en uno de ellos, en varios o en todos estos pilares. Muchos de los conceptos que se discuten a continuación están fundamentados en la adherencia al tratamiento farmacológico, pero pueden trasladarse a la adherencia a la dieta. Las estrategias pueden ser de los siguientes tipos<sup>116-118</sup>:

1. *Estrategias simplificadoras*. Son intervenciones que tienen por objeto reducir los cambios innecesarios en la dieta y que estos se integren sin interferir con las actividades de la vida diaria. En ese sentido, por ejemplo, debe procurarse que las recomendaciones se ajusten a la tradición en pacientes de otros países o culturas.
2. *Estrategias conductuales*. Son intervenciones destinadas a que el individuo se sienta responsable de los cambios a efectuar. Aquí se incluyen la monitorización de la ingesta, el seguimiento de los cambios, con refuerzos positivos (recompensas por consecución de objetivos y no reprochar al paciente por no «ver» mejoras) o recordarle las citas para la próxima revisión. Para muchas de

estas iniciativas pueden ser útiles las nuevas tecnologías utilizables en teléfonos inteligentes, como las apps<sup>118</sup>.

3. *Estrategias informativas y educativas*. Son intervenciones orientadas a que el individuo aumente el conocimiento sobre su nivel de riesgo de enfermar o sobre su enfermedad si ya la ha padecido, sobre el tratamiento dietético, así como la importancia que tiene la adherencia a este, buscando conseguir su empoderamiento con la intervención.
4. *Estrategias de apoyo social y familiar*. Son intervenciones para que el sujeto no se sienta «abandonado», e incluirían tanto el soporte social (p.ej., programas de ayuda domiciliaria) como la implicación de la familia o los amigos (p.ej., comer en compañía de la familia, que la familia adapte su dieta a la del individuo sujeto a la intervención). En el caso de los niños es preciso contar además con la colaboración de la escuela, en especial con el personal de los comedores escolares.
5. *Estrategias dirigidas al profesional sanitario y a la administración proveedora de salud*. El objetivo de estas intervenciones es formar a los profesionales sanitarios con programas educacionales sobre técnicas de comunicación para mejorar la adherencia del paciente, así como la implicación del propio sistema proveedor de salud para favorecer la relación médico/educador/nutricionista con el individuo, por ejemplo, facilitando las próximas visitas o la recuperación de visitas «olvidadas».
6. *Estrategias de combinación*. El origen del incumplimiento es un proceso complejo de origen multifactorial, por lo que las estrategias deben combinar medidas sobre la intervención de forma paralela. Un buen ejemplo de estrategia de combinación fue la usada en el estudio PREDIMED, en el que existían reuniones individuales y grupales periódicas con dietistas, además de intervención conductual, entrega de descripciones de alimentos saludables, listas de compra, menús y recetas y regalos de alimentos saludables, como aceite de oliva virgen extra y frutos secos<sup>1</sup>. La estrategia de entregar gratuitamente alimentos es sin duda la ganadora para conseguir la mejor adherencia a los mismos.

Una revisión Cochrane de 38 estudios clínicos nutricionales publicados hasta finales de 2010<sup>119</sup> identifica varias intervenciones potencialmente beneficiosas para promover la adherencia: seguimiento telefónico, vídeos educacionales, contratos con incentivos de premios a la adherencia, retroalimentación (*feedback*) mediante encuestas alimentarias seriadas rellenas por el propio individuo, herramientas nutricionales (como listas de intercambio de alimentos o recetas) e intervenciones combinadas o múltiples, como la señalada del estudio PREDIMED. En todo caso, los autores concluyen que se necesitan estudios adicionales de buena calidad y a largo plazo que utilicen medidas de adherencia a la intervención nutricional estandarizadas y validadas en el contexto de varias enfermedades crónicas. Este tipo de estrategias se justifican porque estudios en diferentes poblaciones, especialmente en pacientes con ECV o DM, han demostrado que la mayor adherencia a los cambios dietéticos saludables supone mejoras en la propia calidad de vida y en el control de la enfermedad y sus factores de riesgo, reduciendo el número de hospitalizaciones,

eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular y por cualquier causa<sup>120,121</sup>.

### Nivel de evidencia sobre la adherencia a la dieta y el riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
La mejora en la adherencia a la dieta reduce los eventos cardiovasculares y la mortalidad global y cardiovascular <sup>121</sup>	A

#### Resumen

La adherencia a la intervención dietética es un hecho complejo y de resultados limitados debido a múltiples factores, personales o no, que determinan su éxito. No obstante, dado que se ha probado que una correcta adherencia supone mejoras en la propia calidad de vida, en el control de la enfermedad y de sus factores de riesgo, debemos esforzarnos por conseguirla en nuestros pacientes.

## El tabaco y su abordaje terapéutico

Actualmente está bien establecido que el hábito de fumar, incluso en cantidades tan pequeñas como 1 a 5 cigarrillos a día, aumenta considerablemente el riesgo de ECV<sup>122</sup>, aparte del de otras patologías graves como distintos tipos de cáncer. En consecuencia, debe darse consejo antitabáquico a todos los fumadores, ya que la simple recomendación de un médico para dejar de fumar ha demostrado que duplica el porcentaje espontáneo de abandono del tabaquismo, independientemente de la fase en que se encuentren. Por otra parte, la eficacia del consejo puede mejorar con la adición de materiales de autoayuda, consejos específicos, clases y seguimiento telefónico. Como medida práctica, todo paciente que desea dejar de fumar debe recibir una intervención efectiva que debe incluir, intervención psicosocial y farmacológica, con un seguimiento adecuado.

**Intervención psicosocial.** Persigue varios fines, que pretenden ayudar a elaborar un plan para dejar de fumar, programando la fecha de abandono, consejos para la resolución de problemas, incluyendo los mecanismos para evitar o sustituir situaciones vinculadas al riesgo de volver a fumar, previniendo los problemas secundarios al abandono, como el aumento de peso o la ansiedad, entre otros<sup>123</sup>.

**Intervención farmacológica.** Consiste en recomendar productos sustitutivos del tabaco, como nicotina, bupropión y vareniclina<sup>124</sup>. El empleo de la nicotina se adaptará al grado de tabaquismo. A los fumadores moderados, o que consumen su primer cigarrillo después de 30 min de levantarse, deben recomendarse los chicles de 2 mg o su equivalente en parches de nicotina. Con respecto a los fumadores intensos, o que consumen su primer cigarrillo en los primeros 30 min después de levantarse, se les deben recomendar chicles de 4 mg o dosis equivalentes en parches de nicotina. Finalmente, en pacientes con una gran dependencia estaría indicada la utilización de un aerosol nasal de nicotina (2-3 mg/h mientras esté despierto, durante 3 meses). Dado que no se ha establecido totalmente la seguridad del empleo de sustitutivos de la nicotina en el período inmediato después de un infarto de miocardio, es prudente esperar a que pase la fase aguda del acontecimiento coronario e iniciarlos a dosis más bajas.

El tratamiento con bupropión se inicia con un comprimido de 150 mg por la mañana durante 6 días. A partir del séptimo día se debe tomar un comprimido por la mañana y otro al cabo de 8 h. Se debe abandonar el tabaco en la segunda semana de tratamiento. Los efectos secundarios suelen ser menores, aunque destaca el insomnio y la anorexia como más frecuentes. Un tercer fármaco, la vareniclina, se inicia entre 1-2 semanas antes de la fecha fijada para el abandono, comenzando con un comprimido de 0,5 mg al día durante 3 días seguido de 0,5 mg dos veces al día durante 4 días. A partir de la segunda semana se tomará 1 mg dos veces al día hasta el final de tratamiento. Los efectos secundarios son poco relevantes e incluyen insomnio, náuseas, cefalea y sueños anormales, desapareciendo con el tiempo sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

Un hecho importante es el seguimiento de la deshabituación tabáquica, que debe hacerse al inicio cada 4 o 6 semanas, con un seguimiento posterior a los 6 meses. Con ello se pretenden incrementar las tasas de éxito, que serán mayores con la combinación de las medidas farmacológicas y un buen soporte psicológico. Los fármacos de los que disponemos tienen un porcentaje de éxito similar, aunque la mayoría de los estudios sugieren un efecto superior con la vareniclina. Las cifras de éxito suelen estar por debajo de los objetivos a conseguir, puesto que, en el mejor de los casos, utilizando terapias combinadas y programas de soporte personalizado, la deshabituación a los 6 meses no supera el 35%<sup>125</sup>.

#### Recomendaciones

El personal sanitario debe aconsejar siempre el abandono de tabaco a los fumadores, incluyendo una intervención social y otra farmacológica, que se adaptará al grado de dependencia del paciente.

## Actividad física

La OMS considera actividad física cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que exija gasto de energía, diferenciando la «actividad física» del «ejercicio físico»<sup>126</sup>. Este último es una variedad de la primera, pero se realiza de forma planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo relacionado con la mejora o el mantenimiento de la aptitud física. Además del ejercicio, la actividad física abarca otras actividades que entrañan movimiento corporal y que se realizan como parte del juego, del trabajo, de formas de transporte activas, de las tareas domésticas o de actividades recreativas<sup>126,127</sup>.

La actividad física regular y mantenida protege frente a la aparición de las ECV con una relación dosis-respuesta<sup>126-128</sup>. Sin embargo, desde el punto de vista cardiovascular y para la población general, se recomiendan actividades aeróbicas que sean moderadas, regulares y con las que el individuo disfrute<sup>126,127</sup>. La actividad física moderada requiere un esfuerzo moderado, que acelera de forma perceptible el ritmo cardíaco, mientras que la vigorosa o intensa requiere una mayor cantidad de esfuerzo y provoca una respiración rápida y un aumento sustancial de la frecuencia cardíaca. La lista de actividades es amplia, pero a modo de ejemplos se pueden recomendar las siguientes: caminar, ir en bicicleta,

bailar, nadar, practicar golf, jardinería, pasear al perro, etc. Existen, además, actividades en el contexto del cada vez más frecuente trabajo sedentario, que se pueden transformar en ejercicio, como pueden ser ir al trabajo caminando o subir las escaleras a pie. Además, para mejorar la salud cardiovascular es importante reducir el tiempo dedicado a ver la televisión o a jugar a videojuegos<sup>126</sup>.

## Objetivos

Para los niños y jóvenes entre 5 y 17 años de edad, la actividad física debe consistir en juegos, deportes, desplazamientos, actividades recreativas, educación física o ejercicios programados, en el contexto de la familia, la escuela o las actividades comunitarias. Deben invertir como mínimo 60 min diarios en actividades de intensidad moderada a vigorosa, aunque si es por un tiempo superior a 60 min diarios reportará un beneficio aún mayor para la salud<sup>126</sup>. Para los adultos, a partir de los 18 años y a cualquier edad, la actividad física debe consistir en actividades recreativas o de ocio, desplazamientos (p.ej., paseos a pie o en bicicleta), actividades ocupacionales, tareas domésticas, juegos, deportes o ejercicios programados en el contexto de las actividades diarias, familiares o comunitarias. Deben invertir como mínimo 150 min semanales en la práctica de actividad física aeróbica de intensidad moderada, o 75 min de actividad física aeróbica vigorosa cada semana, o bien una combinación equivalente de actividades moderadas y vigorosas<sup>126,127</sup>. La actividad aeróbica se practicará en sesiones de al menos 10 min de duración<sup>126-128</sup>. Los adultos y ancianos con movilidad reducida deben realizar actividades 3 días o más a la semana destinadas a mejorar su equilibrio e impedir las caídas<sup>126</sup>. Así, habrá que introducir ejercicios de tonificación muscular<sup>126</sup>. Cuando una persona no pueda realizar la actividad física recomendada debido a enfermedad crónica previa o limitación funcional, debe intentar mantenerse físicamente activa en la medida en que se lo permita su estado de salud, ya que cualquier actividad física es mejor que ninguna<sup>126,129</sup>.

La intensidad del ejercicio se puede calcular según diferentes parámetros, que incluyen<sup>126</sup>: la frecuencia cardíaca máxima (FCM), que se obtiene fácilmente:  $FCM = 220 - \text{edad}$ <sup>127</sup>; la sensación de esfuerzo percibida (escala de Borg, de 0 a 10)<sup>128</sup>; la frecuencia respiratoria (test del habla, nivel de ejercicio que no impida o dificulte hablar), y los MET necesarios para realizar una actividad física (se trata de una unidad de medida del índice metabólico y se refiere a la cantidad de energía que consume un individuo en situación de reposo)<sup>129</sup>. Se consideraría moderada aquella que mantuviese la frecuencia cardíaca entre el 65 y el 75% de la FCM, que puntuase entre 5 y 6 en una escala de 0 a 10, que dificultase pero no impidiese poder hablar y que tuviese una intensidad de 3,0 a 5,9 MET/min<sup>126,128</sup>. Una actividad física vigorosa sería aquella que mantuviese la frecuencia cardíaca entre el 75 y el 85% de la FCM, que puntuase entre 7 y 8 en una escala de 0 a 10, que impidiese hablar y que tuviese una intensidad mayor de 6,0 MET/min en adultos y mayor de 7 en niños y jóvenes<sup>126,128</sup>. Existe disponible por internet de un registro en español de las actividades físicas

y los MET que se requieren para su realización<sup>130</sup>. Los actuales dispositivos portátiles que miden actividad física (podómetros, acelerómetros o sistemas GPS) son convenientes porque ayudan a incrementar la práctica de ejercicio en individuos con poca o nula predisposición a hacerlo. Así, los 150 min de reloj por semana, antes referidos para actividades moderadas en adultos y ancianos, se traducen en unos 7.000-8.000 pasos por día, considerando una cadencia o velocidad de 100 pasos/min, y las actividades enérgicas o vigorosas representarían 120 pasos/min<sup>128,129</sup>. Para los niños y jóvenes, entre 5 y 17 años de edad, se recomiendan unos 12.000 pasos/día con una cadencia de 120 pasos/min<sup>128,129,131</sup>.

La enfermedad arterial isquémica estable no contraindica la actividad física moderada y no competitiva<sup>126</sup>, como tampoco lo hacen la HTA y la DM2 controladas, que permiten una actividad moderada o vigorosa, excepto si existe retinopatía proliferativa<sup>126,127</sup>. Antes de iniciar un programa de ejercicio físico domiciliario, debe realizarse una prueba de esfuerzo en cualquier paciente con ECV previa<sup>127</sup>. Como las ECV asintomáticas se presentan a menor edad, tanto en la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) como en la DM2, puede estar justificado efectuar mediciones de la tolerancia al ejercicio en los individuos diabéticos con cualquiera de las siguientes características: edad mayor de 35 años, duración de la diabetes de más de 15 años (DM1) o de más de 10 años (DM2), complicaciones microvasculares (retinopatía, albuminuria o nefropatía), enfermedad arterial periférica, presencia de otros factores de riesgo cardiovascular o neuropatía vegetativa.

## Cómo se prescribe la actividad física

Antes de prescribir actividad física a adultos se debe evaluar la salud cardiovascular y el estado metabólico<sup>127</sup>: historia personal y familiar, exploración física antes del inicio de la práctica deportiva, un electrocardiograma de reposo y, si existe ECV previa estable, añadir una prueba de esfuerzo. La indicación de la práctica deportiva en un individuo joven o la continuación de la misma en personas sanas de edades más avanzadas no suele plantear problemas médicos<sup>127</sup>. Sin embargo, el inicio de actividad física en adultos sedentarios obliga a descartar una ECV, sobre todo en presencia de factores de riesgo asociados (fumadores, hipercolesterolémicos, hipertensos, etc.)<sup>127</sup>. En un individuo sedentario la actividad física debe ser inicialmente de poca intensidad y duración e intensificarse de forma progresiva<sup>126</sup>. Se necesitan varios meses para alcanzar un estado físico óptimo para su edad, pero a las pocas semanas la sensación subjetiva de mejoría es evidente. Una pauta segura de entrenamiento sería iniciar los ejercicios (marcha, bicicleta, etc.) durante un período de unos 10 min, a ritmo lento y en días alternos. Esto representaría unos 2.500-3.000 pasos por día, con una cadencia inferior a los 100 pasos por hora. Posteriormente se aumentan 5 o 10 min cada semana hasta llegar a 30-40 min (unos 7.000-8.000 pasos por día, con una cadencia de 100 pasos por hora). A partir de entonces, la frecuencia ideal sería un mínimo de 5 días a la semana y a una intensidad de ejercicio de alrededor del 65 al 85% de la frecuencia cardíaca máxima teórica.

### Nivel de evidencia sobre la actividad física y el riesgo cardiovascular

Evidencia	Grado
La actividad física regular y mantenida protege frente a la aparición de las enfermedades cardiovasculares y mejora sus factores de riesgo <sup>127</sup>	A

#### Recomendaciones

La actividad física debe adaptarse a las particularidades propias de cada individuo, partiendo del principio de que poco es mejor que nada. Es preferible realizar ejercicio físico de forma pausada y moderada que de forma intensa y concentrada. La frecuencia del ejercicio es más importante que su intensidad, de forma que es mejor hacer, por ejemplo, 50 km semanales de ejercicio en bicicleta, a razón de 30 km diarios (5 días), que los mismos 50 km solo los fines de semana. La frecuencia del ejercicio debería ser diaria, pero es aceptable un mínimo de 3-5 veces por semana. También es mejor el deporte en compañía que en solitario, pero no es necesario hacerlo como si se tratase de una competición.

### Conclusiones para la práctica clínica

La investigación clínica de los efectos del estilo de vida sobre la salud en general y la salud cardiovascular en particular ha aumentado exponencialmente en las últimas décadas. Las razones principales han sido las evidencias crecientes de que un estilo de vida desfavorable representa un papel principal en el desarrollo y la progresión de la mayoría de enfermedades crónicas prevalentes (ECV, diabetes, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, etc.), al mismo tiempo que la adherencia a un estilo de vida saludable puede prevenir estas patologías, retrasar su aparición o enlentecer su progresión. Una buena parte de la evidencia científica procede de estudios de grandes cohortes seguidas a largo plazo, pero también de los resultados de estudios clínicos aleatorizados, habitualmente con grupos pequeños de participantes y a corto plazo. Tomando como referencia principal los hallazgos de los metaanálisis más recientes y haciendo especial hincapié en los patrones dietéticos y los principales alimentos, este documento resume la evidencia acumulada sobre los componentes del estilo de vida y su relación con la salud cardiovascular, de la que se derivan recomendaciones para reducir el riesgo cardiovascular. En relación con la dieta, el paradigma actual en las ciencias de la nutrición establece que la unidad nutricional básica no son los nutrientes (p.ej., los ácidos grasos) sino los alimentos que los contienen (aceites, frutos secos, productos lácteos, carnes rojas o procesadas, etc.), ya que en sus matrices existen multitud de nutrientes capaces de interaccionar sinérgicamente o de modo antagónico sobre vías metabólicas determinantes para la salud y la enfermedad. Esto es aún más relevante para las variadas mezclas de alimentos y nutrientes consumidas por los humanos en su dieta habitual, y en esta última década también se ha afianzado el concepto de patrón alimentario como el más adecuado para examinar las asociaciones entre nutrición y salud o enfermedad.

En la sección de *grasas comestibles* se describen los aceites y las margarinas. Se comenta que el aceite del que se dispone de más evidencias sobre sus efectos saludables es

el de oliva virgen extra, rico en polifenoles, y que las margarinas actuales carecen de AGT y aportan AGPn-6 y n-3. Con respecto a los *huevos*, alimento rico en nutrientes y también en colesterol, las evidencias más recientes sugieren que su consumo en cantidades de hasta una unidad diaria no incrementa el riesgo cardiovascular en general y puede incluso reducir el riesgo de AVC. Las evidencias sobre las *carnes* indican ausencia de riesgo cardiovascular de las carnes blancas o rojas consumidas con moderación, pero sí un aumento de riesgo de las carnes procesadas (beicon, salchichas, embutidos), que contienen aditivos perjudiciales, como sal y nitratos. Las últimas evidencias confirman que el *pescado* y el *marisco*, pero no los suplementos de aceites de pescado, reducen el riesgo cardiovascular. En cuanto a los *lácteos*, se reconoce que son una buena fuente de nutrientes saludables, aparte de AGS, y que las evidencias sobre la relación de su consumo con factores de riesgo de ECV no son de una calidad óptima, pero se sugiere que la ingesta total de productos lácteos, quesos y yogures tiene un efecto neutro o levemente beneficioso sobre el riesgo cardiovascular. Las *legumbres* y los *cereales* de grano completo son semillas que contienen múltiples nutrientes saludables, y existen evidencias de calidad moderada a buena de que su consumo frecuente se asocia con reducción de factores de riesgo y de ECV. Los *frutos secos* también son semillas ricas en nutrientes y, en este caso, en grasa insaturada, y existe un alto nivel de evidencia de que su consumo frecuente reduce la colesterolemia y la ECV, sobre todo la ECC. El *cacao* es otra semilla con abundantes nutrientes, y el consumo de su principal derivado, el *chocolate*, reduce la potencia de los factores de riesgo y se asocia de modo consistente con reducción de ECV. Las bebidas de consumo habitual como el *café* (tanto el normal como el descafeinado) y el *té* son muy ricas en polifenoles, y hay evidencias de alto nivel de que su consumo habitual se asocia a reducción de ECV. De modo dosis-dependiente, el consumo de *frutas* y *verduras* se asocia a reducción de ECV, más de AVC que de ECC. El consumo de *tubérculos* (sobre todo, patatas) no se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular, excepto si son fritas en aceites no recomendables y saladas.

El consumo de *bebidas alcohólicas* de cualquier tipo aumenta el cHDL, y su ingesta moderada, en comparación con la abstención o el consumo excesivo, se asocia a una reducción de ECV y mortalidad cardiovascular. Por el contrario, el consumo de *bebidas azucaradas* se asocia de modo consistente a un aumento de ECV y sus factores de riesgo. Se han comercializado numerosos *alimentos funcionales (nutracéuticos)*, dirigidos a reducir el riesgo cardiovascular, principalmente por reducción del colesterol. Hay una evidencia científica abundante sobre la eficacia hipocolesterolemia de los esteroides vegetales y los preparados de fibra soluble, que actúan ambos en el intestino; aunque no tan estudiada, la monacolina, levadura roja de arroz, también reduce el colesterol por un efecto estatina. También hay evidencias consistentes sobre el efecto reductor de los triglicéridos de las dosis farmacológicas de AGP n-3. Respecto a la *sal*, hay evidencias de alto nivel de que la reducción de su ingesta reduce la presión arterial. En consonancia, el consumo excesivo de sal se asocia con ECV y mortalidad de causas cardiometabólicas.

Numerosas técnicas de *procesado de los alimentos* alteran su naturaleza, tanto por pérdida de nutrientes

**Tabla 5** Tabla de frecuencia de consumo de alimentos

Frecuencia de consumo	Diario	3 veces por semana como máximo	Desaconsejado u ocasional
Grasas comestibles	Aceite de oliva, preferentemente virgen	Margarina	Freír con aceites de semillas
Huevos	Huevos enteros en cualquier preparación culinaria	Pacientes con diabetes	
Pescado <sup>a</sup>	Azul o blanco	Marisco	Pescado en salazón, ahumados
Carnes <sup>b</sup>	Volatería y conejo	Carnes rojas magras	Carnes procesadas y embutidos
Productos lácteos	Leche y yogur semidesnatados o desnatados (sin azúcar). Quesos frescos	Leche y yogur enteros (sin azúcar). Quesos curados	Mantequilla, nata. Quesos curados en pacientes hipertensos
Legumbres y cereales	Cereales integrales, legumbres	Arroz, pasta	Cereales de harina refinada
Frutos secos y cacahuets	Crudos (30 a 45 g)	Tostados	Salados
Chocolate	Negro con cacao $\geq 70\%$	Negro con cacao $< 70\%$	Chocolate con leche y blanco
Café y té	Té sin limitación. Café hasta 5 diarios, sin azúcar		
Frutas, verduras, féculas	4-5 raciones combinando los distintos tipos de frutas y verduras	Alimentos ricos en féculas (patatas)	Zumos de fruta comerciales y patatas fritas comerciales
Bebidas alcohólicas	Limitar a 30 g de alcohol en hombres bebedores y 15 g en mujeres. Preferentemente bebidas fermentadas (vino, cerveza) con las comidas		No aconsejable en los no bebedores
Productos con azúcares añadidos			Evitar cualquier alimento con azúcar añadido
Preparación de los alimentos <sup>c</sup>	Preferiblemente cocidos, a la plancha o rehogados.	Alimentos fritos en aceite de oliva virgen	Evitar ahumados, procesados y fritos con aceites refinados
Sal	Entre 2,5 y 4 g diarios		Salazones

<sup>a</sup> Se recomienda consumirlo al menos dos veces a la semana.

<sup>b</sup> Las carnes, fuente importante de proteínas animales, deben alternarse con el pescado, consumiendo una de estas opciones al día. Es preferible la carne blanca a la carne roja.

<sup>c</sup> El consumo de platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva virgen (sofrito) puede realizarse a diario.

beneficiosos como por adición de componentes nocivos, como los de las carnes procesadas. A diferencia de la fritura con aceite de oliva, la que usa aceites poliinsaturados puede generar compuestos perjudiciales para la salud. Existen varios *modelos de alimentación* saludables, como la dieta mediterránea, la dieta DASH, la dieta vegetariana y el Índice de Alimentación Saludable Alternativo (AHEI), todos de base vegetal, con abundantes hidratos de carbono complejos y limitación de productos lácteos enteros y carnes. Los datos de grandes estudios de cohortes y, en el caso de la dieta mediterránea, el estudio clínico aleatorizado PREDIMED, indican que la adherencia a estos cuatro patrones de alimentación confiere un claro beneficio cardiovascular. Por otra parte, la dieta baja en grasas está actualmente en entredicho por su escaso potencial de protección cardiovascular. Existen suficientes evidencias que hacen pensar que no exista un modelo estándar de dieta saludable, sino que la respuesta biológica varía entre las personas, especialmente por diferencias individuales en el

genoma y en el microbioma. Esto es de esperar que lleve pronto a una nutrición personalizada y de precisión, en la que cada uno adopte aquella que le es personalmente beneficiosa. Uno de los problemas más complejos de la relación entre las personas y su dieta es la *adherencia*, que depende de factores muy diferentes, como los propios del paciente, la familia, el equipo de salud que le acompaña y el propio sistema sanitario. Dada la demostración de que dicha adherencia es importante, para beneficiarse de la dieta saludable el profesional tiene que implicarse en poner en marcha las estrategias para conseguirlo. *Fumar tabaco*, incluso en pequeñas cantidades, es un importante factor de riesgo cardiovascular, por lo que los fumadores deben iniciar estrategias para su abandono, tanto de intervención psicosocial como farmacológica. La *actividad física* regular y mantenida protege del riesgo cardiovascular en una magnitud equivalente a la propia conducta dietética. Su recomendación debe individualizarse de acuerdo con el riesgo cardiovascular, el patrón de actividad previo del

individuo y su forma física, que deben evaluarse antes de su implementación.

### Frecuencia recomendada de consumo diario

La **tabla 5** recoge de forma práctica la frecuencia en la forma y en la cantidad de consumo de alimentos, derivada de la información recogida en este documento. Dichas recomendaciones no se atienen estrictamente a la pirámide de la dieta mediterránea tradicional, ya que algunas de ellas derivan de resultados de investigación posteriores a la elaboración de la pirámide tradicional, comentada previamente en el texto.

### Conflicto de intereses

ER ha recibido compensación económica por preparación de material didáctico y becas para investigación a través de su institución de la California Walnut Commission y es miembro no remunerado de su Comité Asesor Científico. FPJ, JLM, JDL y PPM han participado en actividades formativas financiadas por el Patrimonio Comunal Olivarero, España.

### Bibliografía

- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279–90.
- Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ros E, de Caterina R, Badimon L, Covas MI, et al. Olive oil and health: Summary of the II International Conference on Olive Oil and Health Consensus Report, Jaen and Cordoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20:284–94.
- Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: A meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1146–55.
- Kabagambe EK, Baylin A, Ascherio A, Campos H. The type of oil used for cooking is associated with the risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. *J Nutr.* 2005;135:2674–9.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis.* 2014;13:154.
- Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Estruch R, Salas-Salvado J, Fito M, Martinez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr.* 2014;5:330S–6S.
- Ros E, Lopez-Miranda J, Pico C, Rubio MA, Babio N, Sala-Vila A, et al. [Consensus on Fats and Oils in the Diet of Spanish Adults; position paper of the Spanish Federation of Food, Nutrition and Dietetics Societies]. *Nutr Hosp.* 2015;32:435–77.
- Dobarganes C, Marquez-Ruiz G. Possible adverse effects of frying with vegetable oils. *Br J Nutr.* 2015;113 Suppl 2:S49–57.
- Fuller NR, Caterson ID, Sainsbury A, Denyer G, Fong M, Gerofi J, et al. The effect of a high-egg diet on cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes: The Diabetes and Egg (DIABEGG) study — a 3-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;101:705–13.
- Alexander DD, Miller PE, Vargas AJ, Weed DL, Cohen SS. Meta-analysis of egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Nutr.* 2016;35:704–16.
- Diez-Espino J, Basterra-Gortari FJ, Salas-Salvado J, Buil-Cosiales P, Corella D, Schroder H, et al. Egg consumption and cardiovascular disease according to diabetic status: The PREDIMED study. *Clin Nutr.* 2017;36:1015–21.
- USDA Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee [consultado Jun 2018]. Disponible en: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/pdfs/scientific-report-of-the-2015-dietary-guidelines-advisory-committee.pdf>.
- Djousse L, Khawaja OA, Gaziano JM. Egg consumption and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:474–80.
- Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2010;121:2271–83.
- Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjonneland A, et al. Meat consumption and mortality — results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Med.* 2013;11:63.
- Wang X, Lin X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G, Pan A, et al. Red and processed meat consumption and mortality: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Public Health Nutr.* 2016;19:893–905.
- Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160:398–406.
- Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, Marklund M, Virtanen JK, Wennberg M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: Pooling project of 19 cohort studies. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1155–66.
- Xun P, Qin B, Song Y, Nakamura Y, Kurth T, Yaemsiri S, et al. Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: Accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66:1199–207.
- Leung Yinko SS, Stark KD, Thanassoulis G, Pilote L. Fish consumption and acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Am J Med.* 2014;127:848–57.e2.
- Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2047–67.
- Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): An observational cohort study. *Lancet.* 2007;369:578–85.
- Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, Wu JH, Lichtenstein AH, Costello RB, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e867–84.
- Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: Meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol.* 2018;3:225–34.
- Wang X, Chen H, Ouyang Y, Liu J, Zhao G, Bao W, et al. Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med.* 2014;12:158.
- Hidayat K, Du HZ, Yang J, Chen GC, Zhang Z, Li ZN, et al. Effects of milk proteins on blood pressure: A meta-analysis of randomized control trials. *Hypertens Res.* 2017;40:264–70.
- Jenkins B, West JA, Koulman A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic acid (c15:0) and heptadecanoic acid (c17:0) in health and disease. *Molecules.* 2015;20:2425–44.

28. Gholami F, Khoramdad M, Esmailnasab N, Moradi G, Nouri B, Safiri S, et al. The effect of dairy consumption on the prevention of cardiovascular diseases: A meta-analysis of prospective studies. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2017;9:1–11.
29. Alexander DD, Bylsma LC, Vargas AJ, Cohen SS, Doucette A, Mohamed M, et al. Dairy consumption and CVD: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2016;115:737–50.
30. Drouin-Chartier JP, Brassard D, Tessier-Grenier M, Cote JA, Labonte ME, Desroches S, et al. Systematic review of the association between dairy product consumption and risk of cardiovascular-related clinical outcomes. *Adv Nutr.* 2016;7:1026–40.
31. Guo J, Astrup A, Lovegrove JA, Gijsbers L, Givens DI, Soedamah-Muthu SS. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2017;32:269–87.
32. Chen GC, Wang Y, Tong X, Szeto IMY, Smit G, Li ZN, et al. Cheese consumption and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr.* 2017;56:2565–75.
33. Ros E, Hu FB. Consumption of plant seeds and cardiovascular health: Epidemiological and clinical trial evidence. *Circulation.* 2013;128:553–65.
34. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:278–88.
35. Sala-Vila A, Estruch R, Ros E. New insights into the role of nutrition in CVD prevention. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17:26.
36. Aune D, Keum NGE, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2016;353:i2716.
37. Chanson-Rolle A, Meynier A, Aubin F, Lappi J, Poutanen K, Vinoy S, et al. Systematic review and meta-analysis of human studies to support a quantitative recommendation for whole grain intake in relation to type 2 diabetes. *PLoS One.* 2015;10:e0131377.
38. Ros E. Nuts and CVD. *Br J Nutr.* 2015;113 Suppl 2:S111–20.
39. Mayhew AJ, de Souza RJ, Meyre D, Anand SS, Mente A. A systematic review and meta-analysis of nut consumption and incident risk of CVD and all-cause mortality. *Br J Nutr.* 2016;115:212–25.
40. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med.* 2016;14:207.
41. Sabate J, Oda K, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels: A pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med.* 2010;170:821–7.
42. Del Gobbo LC, Falk MC, Feldman R, Lewis K, Mozaffarian D. Effects of tree nuts on blood lipids, apolipoproteins, and blood pressure: Systematic review, meta-analysis, and dose-response of 61 controlled intervention trials. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:1347–56.
43. Flores-Mateo G, Rojas-Rueda D, Basora J, Ros E, Salas-Salvado J. Nut intake and adiposity: Meta-analysis of clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:1346–55.
44. Yuan S, Li X, Jin Y, Lu J. Chocolate consumption and risk of coronary heart disease, stroke, and diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Nutrients.* 2017;9:688.
45. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, Kroon PA, Cohn JS, Rimm EB, et al. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:740–51.
46. Lin X, Zhang I, Li A, Manson JE, Sesso HD, Wang L, et al. Cocoa flavanol intake and biomarkers for cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr.* 2016;146:2325–33.
47. Ellam S, Williamson G. Cocoa and human health. *Annu Rev Nutr.* 2013;33:105–28.
48. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: A systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation.* 2014;129:643–59.
49. Je Y, Giovannucci E. Coffee consumption and total mortality: A meta-analysis of twenty prospective cohort studies. *Br J Nutr.* 2014;111:1162–73.
50. Gunter MJ, Murphy N, Cross AJ, Dossus L, Dartois L, Fagherazzi G, et al. Coffee drinking and mortality in 10 European countries: A multinational cohort study. *Ann Intern Med.* 2017;167:236–47.
51. Park SY, Freedman ND, Haiman CA, le Marchand L, Wilkens LR, Setiawan VW. Association of coffee consumption with total and cause-specific mortality among nonwhite populations. *Ann Intern Med.* 2017;167:228–35.
52. Zhang C, Qin YY, Wei X, Yu FF, Zhou YH, He J. Tea consumption and risk of cardiovascular outcomes and total mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2015;30:103–13.
53. Hartley L, Flowers N, Holmes J, Clarke A, Stranges S, Hooper L, et al. Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. CD009934.
54. Murador D, Braga AR, da Cunha D, de Rosso V. Alterations in phenolic compound levels and antioxidant activity in response to cooking technique effects: A meta-analytic investigation. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58:169–77.
55. Hyson DA. A review and critical analysis of the scientific literature related to 100% fruit juice and human health. *Adv Nutr.* 2015;6:37–51.
56. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all cause mortality — a systematic review and dose response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017;46:1029–56.
57. Buil-Cosiales P, Toledo E, Salas-Salvado J, Zazpe I, Farras M, Basterra-Gortari FJ, et al. Association between dietary fibre intake and fruit, vegetable or whole-grain consumption and the risk of CVD: Results from the PREvencion con Dieta MEDiterranea (PREDIMED) trial. *Br J Nutr.* 2016;116:534–46.
58. Borgi L, Rimm EB, Willett WC, Forman JP. Potato intake and incidence of hypertension: Results from three prospective US cohort studies. *BMJ.* 2016;353, i2351.
59. Hu EA, Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Corella D, Ros E, Fito M, et al. Potato consumption does not increase blood pressure or incident hypertension in 2 cohorts of Spanish adults. *J Nutr.* 2017;147:2272–81.
60. Borch D, Juul-Hindsgaul N, Veller M, Astrup A, Jaskolowski J, Raben A. Potatoes and risk of obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular disease in apparently healthy adults: A systematic review of clinical intervention and observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:489–98.
61. Xi B, Veeranki SP, Zhao M, Ma C, Yan Y, Mi J. Relationship of alcohol consumption to all-cause, cardiovascular, and cancer-related mortality in U.S. adults. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:913–22.
62. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular

- disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
63. Li XH, Yu FF, Zhou YH, He J. Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:818–29.
  64. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: Evidences from human studies. *Alcohol*. 2013;48:270–7.
  65. De Gaetano G, Costanzo S, di Castelnuovo A, Badimon L, Bejko D, Alkerwi A, et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26:443–67.
  66. Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Shelef I, et al. Effects of initiating moderate alcohol intake on cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: A 2-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:569–79.
  67. WHO. WHO Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
  68. Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Lim S, Andrews KG, et al. Global, regional, and national consumption of sugar-sweetened beverages, fruit juices, and milk: A systematic assessment of beverage intake in 187 countries. *PLoS One*. 2015;10:e0124845.
  69. Perez-Martinez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: An international panel recommendation. *Nutr Rev*. 2017;75:307–26.
  70. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2016;70:791–805.
  71. De Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med*. 2012;367:1397–406.
  72. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281–344.
  73. Hunter PM, Hegele RA. Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:278–88.
  74. Meco JFPV, Solà R. La utilización de los esteroides vegetales en la práctica clínica: de la química a la clínica. *Clin Invest Arterioscler*. 2016;28:283–94.
  75. Barrios V, Escobar C, Cicero AF, Burke D, Fasching P, Banach M, et al. A nutraceutical approach (Armolidip Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atheroscler Suppl*. 2017;24:1–15.
  76. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr*. 2014;112:214–9.
  77. Baumgartner S, Ras RT, Trautwein EA, Mensink RP, Plat J. Plasma fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations after plant sterol and plant stanol consumption: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr*. 2017;56:909–23.
  78. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, et al. A meta-analysis of red yeast rice: An effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014;9:e98611.
  79. Weintraub H. Update on marine omega-3 fatty acids: Management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. *Atherosclerosis*. 2013;230:381–9.
  80. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:380–7.
  81. Wong MM, Arcand J, Leung AA, Thout SR, Campbell NR, Webster J. The science of salt: A regularly updated systematic review of salt and health outcomes (December 2015–March 2016). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19:322–32.
  82. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.
  83. O'Donnell M, Mann JF, Schutte AE, Staessen JA, Lopez-Jaramillo P, Thomas M, et al. Dietary sodium and cardiovascular disease risk. *N Engl J Med*. 2016;375:2404–6.
  84. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Sodium intake and all-cause mortality over 20 years in the trials of hypertension prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1609–17.
  85. Micha R, Penalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. *JAMA*. 2017;317:912–24.
  86. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Bursztyn M, Cook NR, et al. Salt sensitivity of blood pressure: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68:e7–46.
  87. Ruiz-Rodríguez AM, Ocaña FRA, Soler-Rivas C. Effect of domestic processing on bioactive compounds. *Phytochem Rev*. 2008;7:345–84.
  88. Carcinogenicidad del consumo de carne roja y de la carne procesada. Organización Mundial de la Salud. 2015 [consultado Jun 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/cancer-red-meat/es/>.
  89. Poti JM, Braga B, Qin B. Ultra-processed food intake and obesity: What really matters for health-processing or nutrient content? *Curr Obes Rep*. 2017;6:420–31.
  90. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:30–43.
  91. Liyanage T, Ninomiya T, Wang A, Neal B, Jun M, Wong MG, et al. Effects of the Mediterranean diet on cardiovascular outcomes – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0159252.
  92. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:1402S–6S.
  93. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14:2274–84.
  94. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean diet: A literature review. *Nutrients*. 2015;7:9139–53.
  95. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al., DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10.
  96. Lim GB. Hypertension: Low sodium and DASH diet to lower blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:68.
  97. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Oggioni C, Mathers JC. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2015;113:1–15.
  98. Schwingshackl L, Bogensberger B, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, Alternate Healthy

- Eating Index, Dietary Approaches to Stop Hypertension Score, and Health Outcomes: An updated systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118, 74-100.e11.
99. Van Horn L, Carson JA, Appel LJ, Burke LE, Economos C, Karmally W, et al. Recommended dietary pattern to achieve adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134:e505-29.
  100. Brenda D, Vesanto M. *Becoming Vegan: The complete guide to adopting a plant based diet.* Summertown: Book Publishing Company; 2000.
  101. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Soffi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57:3640-9.
  102. Chiuvè SE, Fung TT, Rimm EB, Hu FB, McCullough ML, Wang M, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr.* 2012;142:1009-18.
  103. Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: A systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113:1640-61.
  104. Akbaraly TN, Ferrie JE, Berr C, Brunner EJ, Head J, Marmot MG, et al. Alternative Healthy Eating Index and mortality over 18 y of follow-up: Results from the Whitehall II cohort. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:247-53.
  105. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006;295:655-66.
  106. Jonsson T, Granfeldt Y, Ahren B, Branell UC, Palsson G, Hansson A, et al. Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: A randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:35.
  107. Healthy Eating Plate & Healthy Eating Pyramid. Harvard University. School of Public Health. 2011 [consultado Jun 2018]. Disponible en: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/>.
  108. Ozdemir V, Kolker E. Precision Nutrition 4.0: A big data and ethics foresight analysis — convergence of agrigenomics, nutri-genomics, nutriproteomics, and nutrimetabolomics. *OMICS.* 2016;20:69-75.
  109. Pérez-Martínez P, Phillips CM, Delgado-Lista J, García-Ríos A, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. Nutrigenetics, metabolic syndrome risk and personalized nutrition. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11:946-53.
  110. Mico V, Díez-Ricote L, Daimiel L. Nutrigenetics and nutrimiro-mics of the circadian system: The time for human health. *Int J Mol Sci.* 2016;17:299.
  111. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016;375:2369-79.
  112. Zeisel SH, Warriar M. Trimethylamine N-oxide, the micro-biome, and heart and kidney disease. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:157-81.
  113. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368:1575-84.
  114. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc.* 2017;6, e004947.
  115. Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zuniga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, et al. Two healthy diets modulate gut microbial community improving insulin sensitivity in a human obese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:233-42.
  116. Dilla T, Valladares A, Lizan L, Sacristan JA. [Treatment adherence and persistence: Causes, consequences and improvement strategies]. *Aten Primaria.* 2009;41:342-8.
  117. Epstein RM, Alper BS, Quill TE. Communicating evidence for participatory decision making. *JAMA.* 2004;291:2359-66.
  118. DiFilippo KN, Huang WH, Andrade JE, Chapman-Novakofski KM. The use of mobile apps to improve nutrition outcomes: A systematic literature review. *J Telemed Telecare.* 2015;21: 243-53.
  119. Desroches S, Lapointe A, Ratte S, Gravel K, Legare F, Turcotte S. Interventions to enhance adherence to dietary advice for preventing and managing chronic diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013:CD008722.
  120. Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, Fung TT, Li Y, Pan A, et al. Changes in diet quality scores and risk of cardiovascular disease among US men and women. *Circulation.* 2015;132:2212-9.
  121. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: Meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1344.
  122. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovic D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ.* 2018;360:j5855.
  123. Barth J, Critchley J, Bengel J. Efficacy of psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med.* 2006;32:10-20.
  124. Zamora A, Elosua R, Marrugat J. El tabaco como factor de riesgo cardiovascular en las poblaciones mediterráneas. *Clin Invest Arterioscl.* 2004;16:207-20.
  125. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Belisle P, Mottillo S, Joseph L, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008;179:135-44.
  126. Organización Mundial de la Salud (OMS) (2010). Recomendaciones mundiales sobre la actividad física para la salud. Ginebra, Suiza [consultado 1 Mar 2017, en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789243599977\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789243599977_spa.pdf)
  127. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. [2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice]. *Eur Heart J.* 2016;37: 2315-81.
  128. Cristi-Montero C. ¿Es suficiente recomendar a los pacientes salir a caminar? Importancia de la cadencia. *Nutr Hosp.* 2013;28:1018-21.
  129. Tudor-Locke C, Craig CL, Brown WJ, Clemes SA, De Cocker K, Giles-Corti B, et al. How many steps/day are enough? For adults. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011;8:79.
  130. Compendium of Physical Activities. 2011 [consultado Jun 2018]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/compendiumofphysicalactivities/compendia>.
  131. Adams MA, Johnson WD, Tudor-Locke C. Steps/day translation of the moderate-to-vigorous physical activity guideline for children and adolescents. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2013;10:49.

# Papel de la dieta en la enfermedad cardiovascular

EVA GIMENO CREUS

Doctora en Farmacia.



Las enfermedades cardiovasculares son actualmente la principal causa de mortalidad en la población adulta de los países desarrollados. Entre los factores de riesgo modificables destaca el tipo de alimentación porque, teniendo en cuenta la patogenia multifactorial de la aterosclerosis, la dieta, además de tener una relación directa, ejerce influencia sobre otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la obesidad o la diabetes.

En la actualidad está ampliamente demostrado el papel fundamental de la dieta en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares (ECV) considerando que algunos componentes de la dieta son protectores respecto a la patología cardiovascular, mientras que otros son perjudiciales y favorecen la progresión de la aterosclerosis (tabla 1).

La Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SNEC) ha formulado en nuestro país unas recomendaciones y objetivos nutricio-

nales para la población general dirigidos a disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Estos objetivos comprenden una ingesta de grasa total inferior al 30% del aporte energético (35% en el caso de consumo habitual de aceite de oliva), una ingesta de ácidos grasos saturados inferior al 10% del total de energía de la dieta y de colesterol inferior a 300 mg/día.

Se sabe desde hace tiempo que los niveles elevados de colesterol, sobre todo el unido a las lipoprote-

ínas de baja densidad (LDL), son un factor de riesgo cardiovascular. Pero lo más aceptado actualmente es que la etapa más importante en la patogénesis de la aterosclerosis es la oxidación de éstas LDL, más que sus niveles circulantes. La LDL oxidada es muy aterogénica y actúa a distintos niveles (tabla 2). Así, además del papel que tiene la dieta sobre el perfil lipídico y la composición de las lipoproteínas, debemos considerar el efecto que tienen otros componentes menores de la dieta sobre la génesis de la placa

de aterosclerosis: sobre la oxidación de las LDL, la presión arterial, la trombogénesis etc.

### Grasa dietética

Una ingesta elevada de grasa, independientemente de cuál sea su composición en ácidos grasos, tiene un efecto negativo sobre la enfermedad cardiovascular ya que conduce fácilmente a la obesidad y aumenta las concentraciones plasmáticas de colesterol. En cuanto al efecto de los distintos ácidos grasos de la dieta sobre las concentraciones plasmáticas de lípidos, muchas veces los resultados son contradictorios. Esto es debido a que los diseños no son comparables. Por ejemplo, el efecto de añadir un ácido graso (AG) en la dieta tendrá un efecto diferente según si éste sustituye a los hidratos de carbono o sustituye a otro AG. Normalmente, al dar un suplemento siempre debe eliminarse otro nutriente de la dieta para que no varíen las kilocalorías totales y evitar así un aumento de peso de los sujetos que participan en el estudio<sup>3</sup>. Otro aspecto a tener en cuenta es la diferente susceptibilidad a la oxidación que tiene cada ácido graso<sup>4</sup>.

#### Ácidos grasos saturados (AGS)

La ingesta de AGS se considera el factor dietético más relacionado con las concentraciones plasmáticas de colesterol y con la enfermedad cardiovascular<sup>5</sup>.

No todos los AGS afectan de igual forma: Mientras que los AGS mirístico (C14:0) > palmítico (C16:0) > láurico (C12:0) tienen un efecto muy potente, los AG de cadena corta (< 12 carbonos) y el ácido esteárico (C18:0) tienen poco efecto sobre el colesterol plasmático<sup>6</sup>.

#### Ácidos grasos monoinsaturados (AGMI)

Los AGMI tienen un efecto favorable sobre el reparto del colesterol entre las lipoproteínas plasmáticas. Así se ha observado que la sustitución del 1% de los hidratos de carbono de la dieta por AGMI conlleva a un descenso de las LDL y un aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)<sup>3</sup>. Además, otro aspecto favorable de los

**Tabla 1. Factores dietéticos que influyen sobre la enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>**

Factores dietéticos adversos
Colesterol
Grasa saturada
Ácidos grasos <i>trans</i>
Grasa animal
Factores dietéticos protectores
Grasa poliinsaturada
Aceites vegetales ricos en AGPI n-6
AGPI n-3 derivados del pescado o de aceites de pescado
Grasa monoinsaturada
Frutas, verduras, legumbres
Antioxidantes (vitamina E)

AGMI es su efecto preventivo sobre la oxidación de las LDL: puesto que son menos susceptibles que los AGPI a oxidarse, dan lugar a unas LDL menos aterogénicas<sup>7</sup>. También se ha demostrado que las dietas ricas en AGMI producen una menor adhesión de los monocitos a las células endoteliales<sup>8</sup> y una menor proliferación de las células del músculo liso<sup>9</sup> en comparación con otras dietas.

**Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)**  
Algunos estudios han demostrado que la ingesta de AGPI n-6 tiene un efecto hipocolesterolémico con relación a la ingesta de grasa saturada o carbohidratos<sup>3</sup>. Los posibles mecanismos del efecto hipocolesterolémico de los AGPI n-6 son la disminución de la síntesis hepática de apo B y el aumento indirecto de la actividad del receptor LDL. Sin embargo, una ingesta continua de ácido linoleico sin suplementación con antioxidantes puede aumentar el riesgo de aterosclerosis debido a un

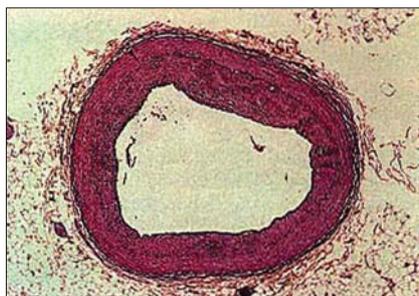
aumento de la susceptibilidad de oxidación de las LDL<sup>10</sup>.

En cuanto a los AGPI n-3, Dyerberg y Bang<sup>11</sup> realizaron un estudio sobre la población esquimal de Groenlandia mostrando una relación inversa entre el consumo de pescado rico en AGPI n-3 y la mortalidad causada por enfermedades cardiovasculares. Estudios posteriores han demostrado que la sustitución de AGS por AGPI n-3 en la dieta reduce los niveles de colesterol LDL. Además, los AGPI n-3 tienen otros efectos beneficiosos en la prevención y tratamiento de las CVD, tales como la disminución de los TG plasmáticos, la reducción de la agregación plaquetaria, y la disminución de la tensión sanguínea<sup>12</sup>. Sin embargo, al igual que con los AGPI n-6, una ingesta elevada de éstos contribuye a un mayor riesgo de oxidación para las LDL<sup>13</sup>.

Asimismo, el equilibrio de los AGPI n-6 i n-3 es muy importante porque son precursores de una serie de compuestos, los eicosanoi-

**Tabla 2. Propiedades aterogénicas de las LDL oxidadas<sup>2</sup>**

- Incrementan su captación por los macrófagos dando lugar a la formación de células espumosas
- Ejercen un efecto quimiotáctico sobre los monocitos circulantes
- Inhiben la migración de los macrófagos tisulares a la circulación
- Inducen la diferenciación de los monocitos a macrófagos
- Ejercen un efecto quimiotáctico sobre los linfocitos T
- Son citotóxicas para las células de la pared arterial
- Alteran la expresión genética de las células vecinas
- Son inmunogénicas y pueden promover la formación de autoanticuerpos
- Inhiben la vasodilatación producida por el óxido nítrico
- Promueven los procesos de coagulación
- Incrementan la activación plaquetaria
- Estimulan la proliferación de las células musculares lisas



Arteria sana.

des, que incluyen prostaglandinas, prostacilinas, tromboxanos, leucotrienos e hidroxiácidos, los cuales poseen una importante actividad biológica. Todos estos compuestos tienen una función homeostática al regular las interacciones de las plaquetas con el endotelio vascular, así como el comportamiento de monocitos y macrófagos, lo que es de gran importancia en el inicio y desarrollo de la aterosclerosis<sup>4</sup>.

En resumen, tanto los AGMI como los AGPI disminuyen las concentraciones plasmáticas de colesterol total y LDL. Pero mientras dietas ricas en AGPI disminuyen también el nivel de HDL, las ricas en AGMI lo mantienen o aumentan, considerándose por ello mejores en la prevención de la aterosclerosis<sup>15</sup>.

#### Ácidos grasos trans

Son isómeros geométricos de los AG insaturados, que normalmente tienen los dobles enlaces en configuración *cis*. Se encuentran en gran variedad de alimentos pero sólo constituyen entre un 4-12% del total de la grasa de la dieta (2-4% del total de energía).

Los ácidos grasos *trans* se forman por hidrogenación parcial de aceites vegetales para convertirlos de un estado líquido a un estado semisólido que se asemeje a las grasas animales con el fin de aumentar su aceptación por el consumidor o para reducir el riesgo de oxidación. Los ácidos grasos *trans* que acostumbran a estar más presentes en la dieta son el ácido eláidico (C18:1 n-9 *trans*) y sus isómeros. También los aceites de pescado parcialmente hidrogenados (AG de 20 a 22 átomos de carbono) son una fuente importante de ácidos grasos *trans* en países como Holanda, Noruega, el Reino Unido y Sudáfrica. El mecanismo de acción

de los AG *trans* podría ser similar al de los AGS, ya que al hidrogenarlos los AG toman una conformación parecida<sup>16</sup>.

#### Colesterol dietético

Aunque existen grandes diferencias interindividuales, en general la ingesta de colesterol eleva la colesterolemia, aumentando las concentraciones de c-HDL y sobre todo las de c-LDL. Todo esto va asociado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular: aunque el colesterol de la dieta inhibe la síntesis endógena de colesterol, también inhibe al receptor hepático de las LDL por lo que, al igual que ocurre con los AGS, se produce un incremento circulante de estas lipoproteínas<sup>15</sup>.

Un aspecto a destacar es que los esteroides de las plantas, los fitoesteroides, son compuestos análogos al colesterol, pero difieren en la configuración de su cadena lateral o de sus grupos polares, por lo que compiten con él en el organismo. Así, actúan disminuyendo la absorción intestinal de colesterol y, por tanto, disminuyendo su concentración plasmática<sup>17</sup>.

#### Grasas oxidadas

Estudios hechos en ratas alimentadas con colesterol oxidado demuestran que éste acelera la lesión aterosclerótica. También una ingesta elevada y continuada de grasas oxidadas da lugar a un aumento de AG oxidados en las lipoproteínas plasmáticas, lo que hace progresar el proceso aterosclerótico<sup>18</sup>.

#### Fibra dietética

La fibra puede reducir el colesterol plasmático por dos mecanismos: por un lado, como acelera el tránsito intestinal, reduce la absorción de colesterol; por otro, es capaz de absorber ácidos biliares, promover su eliminación fecal y, de ese modo, estimular el catabolismo del colesterol. Sin embargo, estos efectos sólo han sido demostrados en alimentos que contienen elevada fibra soluble (gomas y pectinas) como las frutas, verduras y las legumbres ingeridos en alta cantidad, y no en alimentos ricos en fibras insolubles<sup>19</sup>.



Arteria ateromatosa.

#### Antioxidantes

Puesto que la oxidación de las LDL es un paso clave en el desarrollo de la aterosclerosis, parece razonable pensar que aquellas estrategias que actúen aumentando la resistencia de las LDL frente a la oxidación tendrán un efecto beneficioso en la prevención o retraso de la aterosclerosis<sup>20</sup>.

#### Vitamina E

Los alimentos ricos en vitamina E son los frutos secos, el germen de trigo o de maíz y los aceites vegetales, especialmente los que contienen muchos AGPI.

Bajo la denominación común de vitamina E se incluyen varios compuestos relacionados químicamente: cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. La diferencia entre ambos grupos reside en su estructura química y su grado de actividad biológica. El alfatocoferol es el principal antioxidante biológico soluble en los lípidos del organismo y representa aproximadamente el 87% del total de vitamina E plasmática. Se transporta mayoritariamente por el plasma dentro de las lipoproteínas, sobre todo LDL y HDL, proporcionándoles resistencia a la oxidación<sup>7</sup>. El efecto antiaterogénico del alfatocoferol se atribuye a que previene la formación de LDL oxidada y también a otros posibles efectos como la inhibición de la agregación plaquetaria y de la proliferación de células musculares lisas<sup>20</sup>. Además, su efecto se amplifica gracias a la acción de otros reductores presentes en el plasma, principalmente la vitamina C. Precisamente, el estudio ASAP (*Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention*)<sup>21</sup> concluyó que la suplementación combinada con dosis elevadas de vitamina E y C durante 3 años

retrasa la progresión de la aterosclerosis carotídea en hombres.

En la actualidad, las recomendaciones realizadas por la FDA de Estados Unidos en 2001 consideran que se debe ingerir unos 15 mg/día de vitamina E tanto para hombres como para mujeres, aunque hay que considerar que sus requerimientos aumentan si incrementa la ingesta de sustratos con tendencia a oxidarse, como los AGPI, o que favorezcan la oxidación, como el hierro o el cobre. Un aspecto importante a la hora de dar suplementos es que el alfatocoferol que encontramos en la naturaleza está en un estereoisómero simple, el RRR-alfatocoferol, y en cambio la vitamina E sintética es una mezcla de estereoisómeros (all-rac-alfatocoferol), que tiene la mitad de biodisponibilidad que la forma natural<sup>22</sup>.

#### Vitamina C (ácido ascórbico)

Sus fuentes son las frutas cítricas y las verduras de hoja verde.

Algunos estudios epidemiológicos han observado una relación inversa entre la ingesta de ácido ascórbico y la incidencia de enfermedades cardiovasculares. También se ha observado que grupos con riesgo elevado de CVD, como los fumadores y los diabéticos, tienen bajas concentraciones plasmáticas de vitamina C. Estudios de intervención han demostrado que un aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico produce un aumento de la capacidad antioxidante del plasma, una disminución de la presión sanguínea y una mejora del perfil lipídico<sup>23</sup>. Lo que se conoce desde hace tiempo es que la vitamina C actúa regenerando la vitamina E, incrementando su efectividad.

#### Betacaroteno

Se halla, sobre todo, en los frutos y hortalizas de color anaranjado oscuro, como nísperos, mandarinas, zanahorias, calabaza y boniato. Las verduras de color verde oscuro como las espinacas o las acelgas también los contienen en cantidades importantes, pero en este caso el verde de la clorofila oculta el color anaranjado del caroteno.

Los carotenoides parece que tienen una menor influencia sobre la



enfermedad cardiovascular que las vitaminas E y C. Dentro de los carotenoides se engloban la luteína (zeaxantina), criptoxantinas, licopenos y carotenos. De todos ellos, el betacaroteno es el que ha demostrado tener más propiedades antioxidantes *in vitro*<sup>24</sup>. Sin embargo, otros estudios de intervención no mostraron ningún efecto beneficioso al suplementar con betacaroteno, además de poner en duda la seguridad de la suplementación en poblaciones de alto riesgo como los fumadores, en los que se ha visto que puede aumentar el riesgo de cáncer de pulmón<sup>25</sup>. Parece ser que actúa de forma sinérgica con el alfatocoferol, pero su mecanismo de acción tiene que ser mejor estudiado.

#### Compuestos fenólicos

Este término engloba a un grupo de sustancias que poseen una o varias funciones fenol (nombre popular del hidroxibenceno), unidas a estructuras aromáticas o alifáticas. Los compuestos fenólicos de la dieta han demostrado tener un efecto protector frente a la CVD y sus propiedades antioxidantes han sido probadas en estudios en animales y en humanos. Estas sustancias influyen en la calidad, aceptabilidad y estabilidad de los alimentos ya que actúan como colorantes, antioxidantes y proporcionan sabor. Son alimentos ricos en compuestos fenólicos: cebolla, té, vino tinto, cacao y aceite de oliva virgen, entre otros.

Actualmente hay un interés creciente en los compuestos fenólicos

debido a su capacidad antioxidante, tanto como captadores de radicales libres como quelantes de metales, y sus posibles implicaciones en la salud humana, como en la prevención del cáncer y las enfermedades cardiovasculares<sup>26</sup>.

El grupo de los flavonoides es el más extendido en la naturaleza; entre ellos, los flavonoles son los que poseen una mayor actividad antioxidante<sup>27</sup>. Éstos disminuyen las tasas de colesterol y de LDL oxidada debido a sus propiedades antioxidantes y pueden controlar, en parte, la reacción inflamatoria de la placa de ateroma. Además, algunos fenoles también actúan inhibiendo la agregación plaquetaria y estabilizando las fibras de colágeno de la pared arterial<sup>28</sup>.

Por último, cabe destacar que dos subclases de compuestos fenólicos, las isoflavonas y los lignanos, tienen una estructura muy similar a los estrógenos, por lo que se engloban dentro del grupo de los fitoestrógenos. Estos compuestos son metabolizados por las bacterias intestinales, dando lugar a sustancias como la enterolactona, que tienen la propiedad de unirse a los receptores estrogénicos y mimetizar su acción. Así, se ha observado que los fitoestrógenos pueden disminuir el riesgo de CVD y algunos cánceres por vías hormono-dependientes<sup>29</sup>.

#### Selenio

Otros factores dietéticos, como los elementos traza selenio, cinc y manganeso, también tienen un papel en la prevención de la oxidación. Algunos son cofactores de enzimas con capacidad antioxidante (glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa); otros, como el hierro y el cobre, pueden tener efecto contrario. El selenio posee propiedades antioxidantes *in vivo*, ya que forma parte de la enzima glutatión peroxidasa, que cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno a agua. Diferentes estudios demuestran que el selenio es una parte indispensable del sistema inmune, con muchas funciones importantes como la de incrementar la producción de células NK (*natural killer cells*) y evitar las mutaciones. Se ha visto que la

dieta europea, en general, contiene niveles muy bajos de selenio y que posiblemente por ello la incidencia de cáncer es muy elevada<sup>30</sup>. Por ello, en ciertos países como Finlandia, desde 1980 se añade selenio a los fertilizantes como medida de salud pública. Por este motivo, casi no existen personas deficitarias de selenio en este país. Se ha observado que existe una relación entre el selenio y la vitamina E que da lugar a un efecto sinérgico de estos dos nutrientes en diferentes patologías.

Como los antioxidantes podrían desempeñar un papel destacado en la prevención de enfermedades cardiovasculares, la recomendación para la población general (prevención primaria) es enriquecer la dieta en antioxidantes naturales (frutas y verduras frescas, frutos secos, aceite de oliva virgen, etc.).

El uso profiláctico de antioxidantes a dosis elevadas está aún en discusión y requiere de más estudios, aunque en algunos casos de alto riesgo de enfermedad cardiovascular (prevención secundaria) se pueden utilizar suplementos, fundamentalmente de vitamina E, ya que una dieta equilibrada difícilmente aportará más de 30 mg/día. □

#### Bibliografía

- Connor WE. The decisive influence of diet on the progression and reversibility of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1996;64:253-4.
- Aviram M. Antiatherogenicity of antioxidants against LDL oxidation. En: Kumpulainen JT, Salonen JT, editors. *Natural antioxidants and anticarcinogens in nutrition, health and disease*. The Royal Society of Chemistry 1999;9-19.
- Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Effects of fatty acids on blood lipids in human: an overview. *Am J Clin Nutr* 1995; 60(Suppl):1017-22.
- Delany JP, Windhauser MM, Champagne CM, Bray GA. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2000;72:905-11.
- Grundey SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990;31:1149-72.
- Mensink RP. Effects of the individual saturated fatty acids on serum lipids and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 1993;57(suppl):711-4.
- Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad Biol Med* 1992;13:341-90.
- Mata P, Alonso R, Lopez-Farre A, Ordovas JM, Lahoz C, Garces C, et al. Effect of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(11):1347-55.
- Mata P, Varela O, Alonso R, Lahoz C, de Oya M, Badimon L. Monounsaturated and polyunsaturated n-6 fatty acid-enriched diets modify LDL oxidation and decrease human coronary smooth muscle cell DNA synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(10):2088-95.
- Louheranta AM, Porkkala-Sarataho EK, Nyyssönen MK, Salonen RM, Salonen JT. Linoleic acid intake and susceptibility of very-low-density and low density lipoproteins to oxidation in men. *Am J Clin Nutr* 1996;63:698-703.
- Dyerberg J y Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979;2:433-435.
- Kinsella JE, Lokesh BR, Stone RA. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1990;52:1-28.
- Visioli F, Bellome G, Montedoro G, Galli C. Low density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents. *Atherosclerosis* 1995;117:25-32.
- Steinberg D. Antioxidants vitamins and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328:1487-89.
- Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993;57:875-83.
- Katan MB, Leveille GA, Nestel PJ, Willet WC, Ascherio A. Trans fatty acids and coronary heart disease risk. Report of the expert panel on trans fatty acids and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995;62(3):518-26.
- Pérez-Jiménez F, Espino A, López-Segura F, Blanco J, Ruiz-Gutiérrez V, Prada JL, et al. Lipoprotein concentrations in normolipidemic males consuming oleic acid-rich diets from two different sources: olive oil and oleic acid-rich sunflower oil. *Am J Clin Nutr* 1995;62:769-75.
- Staprans I, Pan XM, Rapp JH, Grunfeld C, Feingold KR. Oxidized cholesterol in the diet accelerates the development of atherosclerosis in LDL receptor and apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(3):708-14.
- Miettinen TA. Dietary fiber and lipids. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1237-42.
- Benzie IFF. Lipid peroxidation: a review of causes, consequences, measurement and dietary influences. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 1996;47:233-61.
- Salonen JT, Nyyssönen R, Salonen HM, Lakka J, Kaikkonen E, Porkkala-Sarataho E. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study: a randomised trial of the effect of vitamin E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Int Med* 2000;248(5):377-86.
- Burton GW, Traber MG, Acuff RV, Walters DN, Kayden H, Hughes L, Ingold KU. Human plasma and tissue alpha-tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1998;67:669-84.
- Nyyssönen K, Porkkala Sarataho E, Kaikkonen J, Salonen JT. Ascorbate and urate are the strongest determinants of plasma antioxidative capacity and serum lipid resistance to oxidation in Finnish men. *Atherosclerosis* 1997;130(1/2):223-33.
- Levin G, Yeshurun M, Mokady S. In vivo antiperoxidative effect of 9-cis beta-carotene compared with that of the all-trans isomer. *Nutr Cancer* 1997;27(3):293-297.
- Heinonen OP, Albanes D, The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Preventing 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; 330:1029-1035.
- Visioli F y Galli C. Olive Oil Phenols and Their Potential Effects on Human Health. *J Agric Food Chem* 1998;46: 4292-6.
- Robards K, Prenzler PD, Tucker G, Swatsitang P, Glover W. Phenolic compounds and their role in oxidative processes in fruits. *Food Chem* 1999;66:401-36.
- Petroni A, Blasevich M, Salami M, Servili M, Montedoro GF, Galli C. A phenolic antioxidant extracted from olive oil inhibits platelet aggregation and arachidonic acid metabolism *in vitro*. Fatty acids and lipids: biological aspects. *Rev Nutr Diet Basel Karger* 1994;75:169-72.
- Mazur W and Adlercreutz H. Dietary intakes and levels in body fluids of lignans and isoflavonoids in various populations. En: Kumpulainen JT, Salonen JT, editors. *Natural antioxidants and anticarcinogens in nutrition, health and disease*. The Royal Society of Chemistry 1999;356-68.
- Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356: 233-41.

## Revisiones

Los ácidos grasos y el colesterol de la dieta son los principales determinantes de las enfermedades cardiovasculares. En los últimos 25 años hemos cambiado nuestro patrón alimentario tradicional hacia una dieta con mayor contenido total de grasa, pero de peor calidad nutricional, lo que repercutirá negativamente en el futuro sobre nuestro estado de salud.

En esta revisión se repasa los conocimientos actuales que se tienen acerca de los diferentes ácidos grasos y del colesterol de la dieta sobre el riesgo cardiovascular. La diferente acción hipercolesterolemizante y trombogénica de los ácidos grasos saturados ha recobrado interés por la irrupción en el mercado de alimentos elaborados con aceites tropicales (coco, palma, palmiste) muy ricos en grasas saturadas. Algo parecido ha sucedido con el empleo de aceites parcial o totalmente hidrogenados en la elaboración de numerosos alimentos preparados (repostería, panadería, cereales de desayuno, cremas de untar, aperitivos, congelados precocinados, etc.), que se ofertan ante la demanda creciente del consumidor por este tipo de productos. La hidrogenación de las grasas genera la formación de ácidos grasos *trans*, cuya acción sobre el metabolismo de los lípidos es más perjudicial que la grasa saturada: no sólo incrementa las concentraciones del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), sino que disminuye las de alta densidad (cHDL), aumenta las concentraciones de triglicéridos, fibrinógeno y de la lipoproteína (a).

En el otro lado de la balanza todavía existe un consumo elevado de grasas insaturadas, en especial de ácidos grasos monoinsaturados procedentes del aceite de oliva. Además de su conocida acción neutral sobre el metabolismo lipídico, es probable que gran parte de sus efectos beneficiosos residan en los componentes minoritarios del aceite de oliva (compuestos fenólicos) cuyos efectos beneficiosos sobre el desarrollo de la arteriosclerosis van más allá que su notable acción antioxidante. Entre la grasa poliinsaturada, el consumo de ácidos grasos  $\omega$ -3, procedente del pescado o de los alimentos con elevado contenido en  $\alpha$ -linolénico (nueces, aceite de soja, lino o borraja), su acción principal guarda relación con la capacidad antiarrítmica responsable de la disminución de los episodios de muerte súbita. Sin embargo, la acción preventiva de estos ácidos grasos sobre nuevos episodios cardiovasculares todavía es controvertida.

Las acciones del colesterol dietético sobre el riesgo cardiovascular son menores de lo que cabría esperar porque su absorción depende de varios factores, no sólo dietéticos (p. ej., interferencia con fitosteroles), sino también de factores genéticos implicados en la absorción o transporte del colesterol, como los genotipos de la apoproteína E.

La tecnología industrial está buscando nuevas combinaciones de ácidos grasos que atiendan a la demanda de nuevos alimentos por parte de los consumidores. Frente a las dudas que pueden surgir bajo un etiquetado de "aceite vegetal", como sinónimo de grasa saludable, podemos seleccionar todavía patrones alimentarios saludables, basados en alimentos procedentes de la tierra –verduras y frutas frescas, cereales y legumbres, frutos secos, aceite de oliva...– y reducir el consumo de carnes grasas, lácteos enteros, azúcares refinados, productos de repostería y alimentos precocinados congelados.

**Palabras clave:** Ácidos grasos. Colesterol. Ácidos grasos *trans*. Ácidos grasos  $\omega$ -3. Aceite de oliva. Enfermedad cardiovascular.

# Enfermedad cardiovascular y grasas: "amigo o villano"

M.A. RUBIO

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

## CARDIOVASCULAR DISEASE AND FATS: FRIEND O FOE

**Dietary fatty acids and cholesterol are the main determinants of cardiovascular disease. In the last 25 years our traditional dietary pattern has tended to include higher total fat content and lower nutritional quality, which will have negative effects on our state of health.**

In this review, we provide an overview of current knowledge on the influence of different dietary fatty acids and cholesterol on cardiovascular risk. There has been renewed interest in the different hypercholesterolemic and thrombogenic actions of saturated fatty acids because of the irruption on the market of foods prepared with tropical oils (coconut, palm, kernel), which are very rich in saturated fat. Partial or completely hydrogenated fats are also involved in the preparation of numerous prepared foods (confectionery, bread and cakes, breakfast cereals, spreads, snacks, frozen dishes, etc.) because of consumers' growing demand for these types of product. Hydrogenated fats generate the formation of *trans* fatty acids, whose action on lipid metabolism is more harmful than that of saturated fat: they not only increase concentrations of low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) but also diminish concentrations of high density lipoprotein cholesterol (HDLc) and increase concentrations of triglycerides, fibrinogen and Lp(a).

At the other end of the spectrum, consumption of unsaturated fats, mainly monounsaturated fatty acids from olive oil, remains high. In addition to their well-known neutral action on lipid metabolism, many of their beneficial effects probably reside in the minority components of olive oil (phenolic compounds). The beneficial effects of these compounds on the development of arteriosclerosis go beyond their remarkable antioxidant action. Among the polyunsaturated fats,  $\omega$ -3 fatty acids, derived from fish or from foods with a high  $\alpha$ -linolenic acid content (nuts, soy, linseed or borraja oils) have mainly antiarrhythmic effects, which are responsible for the decrease in episodes of sudden cardiac death. However, the preventive effects of these fatty acids on new cardiovascular events remain controversial.

The actions of dietary cholesterol on cardiovascular risks are lower than expected because their absorption depends on several factors. Some of these factors are dietary (interference with phytosterols, for example) but genetic factors, such as the apoprotein E genotype, are also involved in the absorption or transport of cholesterol.

Industrial biotechnology is looking for new combinations of fatty acids that would meet consumers' demand for new foods. Despite the doubts that can arise when faced with a label of *vegetable oil*, as a synonym for healthy fat, we can still select healthy dietary patterns, based on foods produced by the soil: fresh fruit and vegetables, cereals and pulses, tree nuts and olive oil. We can also reduce our intake of fatty meats, whole dairy products, refined sugars, confectionery, and frozen dishes.

**Key words:** Fatty acids. Cholesterol. *Trans* fatty acids.  $\omega$ -3 fatty acids. Olive oil. Cardiovascular disease.

Correspondencia: Dr. M.A. Rubio.  
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.  
Correo electrónico: marubio@futurnet.es

Manuscrito recibido el 27-09-2001; aceptado para su publicación el 25-02-2002.

El interés y la atención de los investigadores en referencia a la relación entre la dieta y las enfermedades crónicas no se remonta más allá de 1950. A principios de los años cuarenta Gregorio Marañón decía "en principio la naturaleza de las grasas, desde el punto de vista alimentario, no tiene gran importancia. Que las grasas sean suministradas por tal o cual aceite y grasa animal, por la manteca, los huevos, etc., importa poco con tal que su cantidad sea suficiente"<sup>1</sup>. Estos comentarios traducen el escaso papel que se les daba entonces a las grasas de la dieta como factor nutricional relacionado con diferentes enfermedades.

La mayor parte de las investigaciones experimentales, tanto clínicas como epidemiológicas, que se han centrado en los factores dietéticos, en particular en la grasa de la dieta, lo han hecho en referencia a las enfermedades cardiovasculares. La relación entre la grasa y otras enfermedades crónicas, como el cáncer o la obesidad, ha sido y sigue siendo un objeto de debate<sup>2-7</sup>. En esta revisión nos centraremos en la relación entre la grasa de la dieta y las enfermedades cardiovasculares, donde la asociación es, desde el punto de vista clínico, más consistente.

#### **ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS DE LA RELACIÓN ENTRE LA INGESTIÓN DE GRASAS Y LA ENFERMEDAD CORONARIA**

Después de la Segunda Guerra Mundial, se observó que la incidencia de mortalidad por enfermedad coronaria aumentaba de manera preocupante. Esto motivó que se iniciaran estudios epidemiológicos encaminados a demostrar cuáles eran los factores de riesgo relacionados con este problema. En 1964, el Proyecto Internacional de Arteriosclerosis analizó la incidencia de esta enfermedad en 23.000 autopsias de sujetos entre 10 y 69 años, de 14 países diferentes, lo que evidencia una estrecha correlación entre el porcentaje de calorías procedentes de la grasa y la aparición de placas de ateroma en las arterias coronarias<sup>8</sup>.

Basándose en los datos anteriores, Keys dirigió un estudio prospectivo sobre enfermedad coronaria, conocido como el estudio de los Siete Países (antigua Yugoslavia, Grecia, Italia, Holanda, Finlandia, Japón y Estados Unidos)<sup>9</sup>. Se siguieron a 12.763 varones de 40 a 59 años, pertenecientes a 16 cohortes poblacionales de dichos países. Este conocido estudio puso de manifiesto una estrecha correlación entre la ingestión de grasa saturada y colesterol de la dieta con las concentraciones plasmáticas de colesterol y con la incidencia de enfermedad coronaria, tras 5, 10 y 15 años de seguimiento<sup>10,11</sup>. La relación entre la proporción de grasa saturada y grasa monoinsaturada se reveló como la variante más determinante de mortalidad coronaria y mortalidad global. Las poblaciones de los países de la cuenca del Mediterráneo, así como Japón, presentaban las menores tasas de enfermedad coronaria en

comparación con las de EE.UU. y Finlandia<sup>10,11</sup>. Veinticinco años después de haberse iniciado este estudio, la prevalencia de enfermedad coronaria había aumentado de forma paralela a las concentraciones de colesterol en todas las poblaciones, excepto en la japonesa<sup>11</sup>. El tipo de grasa y el consumo de otras sustancias, como flavonoides y vitaminas antioxidantes, se constituyeron como novedosos factores dietéticos relevantes en la incidencia de enfermedad coronaria<sup>12</sup>. Otros estudios epidemiológicos realizados en las décadas de los años sesenta y setenta han reforzado esta clara evidencia de la relación entre grasa saturada y colesterol de la dieta y la enfermedad coronaria<sup>13-17</sup>.

En las dos últimas décadas hemos aprendido mucho acerca de la influencia de los diferentes tipos de grasa y su relación con las concentraciones de colesterol plasmático y la incidencia de enfermedades cardio-vasculares. Pero también sabemos que existen otros elementos de la dieta, como flavonoides y ciertas vitaminas, que ejercen una acción antioxidante tan importante que son capaces de variar las tasas de enfermedades cardiovasculares, aunque las concentraciones de colesterol en plasma sean inadecuadamente elevadas. Se han publicado algunas revisiones recientes sobre el papel de los antioxidantes y la enfermedad cardiovascular<sup>18-20</sup>, así que nos centraremos en las implicaciones que tiene la ingestión de diferentes tipos de grasa sobre el perfil lipídico y el riesgo cardiovascular.

#### **ÁCIDOS GRASOS SATURADOS**

La influencia de los ácidos grasos saturados de cadenas de diferente longitud en las concentraciones del colesterol plasmático tiene un referente obligado en los experimentos llevados a cabo por Francisco Grande Covián en las décadas de los cincuenta y sesenta<sup>21,22</sup>, investigaciones que más tarde confirmaron otros autores<sup>23-27</sup>. El efecto neto de la ingestión de ácidos grasos saturados produce un incremento en las concentraciones de colesterol total y del cLDL, debido a una disminución en la presencia de receptores de LDL en la superficie celular<sup>28</sup>. Los efectos de los ácidos grasos saturados no sólo se circunscriben al metabolismo lipídico sino que también ejercen una actividad protrombótica y alteran la función endotelial<sup>28-30</sup>. Pero no todos los ácidos grasos saturados ejercen la misma influencia sobre las concentraciones plasmáticas de colesterol.

Los ácidos grasos de cadena media, como los ácidos caprílico (C8:0) y cáprico (C10:0), forman triglicéridos de cadena media que no precisan transportarse en el seno de las lipoproteínas (como sucede con los ácidos grasos de cadena larga), sino que atraviesan la mucosa intestinal y se dirigen al hígado por vía portal. Por este motivo se pensaba que su ingestión no produciría elevaciones de las concentraciones de colesterol. Aunque no ha podido constatar un efecto hiperco-

TABLA 1. Composición en diferentes ácidos grasos de grasas alimentarias ricas en grasa saturada (g/100 g)

Alimento	Sat	MI	PI	C12:0	C14:0	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3
Aceite de coco	86,5	5,8	1,8	44,6	16,8	8,2	2,8	5,8	1,8	0
Aceite de palmiste	81,5	11,4	1,6	47	16,4	8,1	2,8	11,4	1,6	0
Aceite de palma	49,3	37	9,3	0	1,0	43,5	4,3	36,6	9,1	0,2
Grasa de nuez Karité	46,6	44,0	5,2	1,3	0,1	4,4	38,8	43,5	4,9	0,3
Manteca de cacao	59,7	32,9	3,0	0	0	25,4	33,2	32,9	2,8	0,1
Grasa de vacuno	49,8	41,8	4,2	0,9	3,7	24,9	18,9	36	3,1	0,6
Grasa de cordero	47,3	40,6	7,8	0	0	21,5	19,8	37,6	5,5	2,3
Grasa de cerdo	39,2	45,1	11,2	0,2	1,3	23,8	13,5	41,2	10,2	1,0
Grasa de pollo	29,8	44,7	20,9	0	0	21,6	6,0	37,1	19,5	1,0
Grasa de pavo	29,4	42,9	23,1	0	0	20,6	6,2	35,9	21,2	1,4
Grasa de pato	33,2	49,3	12,9	0	0,7	24,7	7,8	44,2	12,0	1,0
Mantequilla	50,5	23,4	3,1	2,3	8,1	21,3	9,8	20,4	1,8	1,2

Sat: total de ácidos grasos saturados; MI: total de ácidos grasos monoinsaturados; PI: total de ácidos grasos poliinsaturados; C12:0: ácido láurico; C14:0: ácido mirístico; C16:0: ácido palmítico; C18:0: ácido esteárico; C18:1: ácido oleico; C18:2: ácido linoleico; C18:3: ácido  $\alpha$ -linolénico.

lesterolemiante en algunos estudios<sup>28,31</sup>, en otros se ha detectado que son capaces de incrementar las concentraciones de colesterol, pero en una proporción un 50% inferior a la que produciría una ingestión similar de ácido palmítico<sup>23,32</sup>.

El ácido láurico (C12:0) se encuentra presente en los aceites tropicales de coco y palmiste, de uso frecuente en la industria de helados y repostería en general. El aceite de palmiste es utilizado como sucedáneo del chocolate para rellenar o cubrir diferentes galletas, bollos, etc. Aunque los datos iniciales atribuían al ácido láurico una acción similar al resto de los ácidos grasos saturados de cadena larga<sup>22</sup>, algunos estudios recientes confirman que el ácido láurico presenta una capacidad hipercolesterolemiante dos tercios inferior a la del palmítico y a la del mirístico<sup>24,33</sup>.

El ácido mirístico (C14:0), que predomina en la grasa láctea, constituye el ácido graso saturado con mayor poder aterogénico y trombogénico<sup>33-35</sup>. Se considera que el mirístico tiene un efecto hipercolesterolemiante de 4 a 6 veces mayor que el palmítico<sup>31</sup>.

El ácido palmítico (C16:0), presente en el aceite de palma y en la mayor parte de la grasa animal, tiene un poder hipercolesterolemiante intermedio entre el ácido mirístico y el láurico<sup>31,36</sup>. El aceite de palma se emplea ampliamente en la industria de la bollería, repostería, galletería, etc., por sus condiciones de manejabilidad (es sólido a temperatura ambiente) y bajo coste.

El ácido esteárico (C18:0) se encuentra en la manteca de cacao, la carne de vacuno y los productos lácteos enteros. En experimentos de laboratorio y clínicos se había constatado un efecto neutro de ácido esteárico sobre las lipoproteínas, similar al producido por los carbohidratos<sup>37-39</sup>, posiblemente por lenta desaturación a ácido oleico<sup>37,40</sup>. Pero en la actualidad esta acción neutral en la dieta no ha quedado plenamente clarificada. Aunque se reconoce su nulo poder aterogénico cuando ha sido transformado en ácido oleico, puede ser nocivo en su fase prehepática. Se ha descrito que, al igual que otros ácidos grasos saturados, puede incrementar la activación del factor VII, aumentar las concentraciones de lipoproteína (a) (Lp[a]) y del fibrinógeno, factores todos ellos favorecedores de una si-

tuación protrombótica<sup>41-44</sup>. El único estudio epidemiológico prospectivo en prevención primaria que analiza la relación entre el ácido esteárico y la enfermedad coronaria ha sido el realizado por Hu et al en más de 80.000 enfermeras americanas<sup>45</sup>. En este estudio se encontró que por cada incremento del 1% de las calorías de la dieta en forma de ácido esteárico se incrementaba de forma significativa el riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria en un 19%<sup>45</sup>. Asimismo, cuando se examinó los factores de la dieta que influían en los cambios de las lesiones coronarias en el estudio de regresión de la arteriosclerosis de St. Thomas (estudio STARS), el ácido esteárico y los ácidos grasos *trans* se relacionaron significativamente con la progresión en las lesiones de las arterias coronarias<sup>46</sup>. Aunque la ingestión de altas o bajas dosis de esteárico produzcan, en suma, una menor elevación del colesterol plasmático que el resto de los ácidos grasos saturados<sup>47</sup>, debe tomarse con la misma cautela que cualquier otro alimento rico en grasa saturada.

El interés por estudiar la acción de determinados ácidos grasos ha servido para que, mediante técnicas de biotecnología, se puedan formular distintas grasas destinadas a la alimentación, combinando ciertos ácidos grasos que permitan compaginar la ductilidad de la grasa con una menor repercusión metabólica para el individuo. Un tipo de grasa producto de estas nuevas técnicas es la caprenina, introducida en los EE.UU. para la confección de productos de repostería o precocinados congelados. Es una grasa sólida a temperatura ambiente, que contiene un 45% de ácido behénico y un 50% de ácidos grasos de cadena media. El ácido behénico (C22:0) se encuentra de forma natural en los cacahuetes, mientras que los ácidos grasos cáprico y caprílico son obtenidos a partir de los aceites de coco o palmiste. Comparando los efectos de la ingestión de caprenina respecto a una dieta control a base de mantequilla, o la del ácido behénico frente al ácido palmítico, no se observaron diferencias en la capacidad hipercolesterolemiante entre las distintas grasas<sup>48,49</sup>. Por tanto, no deberían emplearse en la fabricación de triglicéridos manufacturados para su empleo en la industria alimentaria<sup>49</sup>.

**TABLA 2. Composición en diferentes ácidos grasos de alimentos ricos en grasa monoinsaturada (g/100g)**

Alimento	Sat	MI	PI	C12:0	C14:0	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3
Aceite de oliva	13,5	73,7	8,4	0	0	11,0	2,2	72,5	7,9	0,6
Aceite de girasol rico en oleico	6,2	74,6	14,3	0	0	4,3	1,9	74,6	14,3	0
Aguacate	11,6	70,6	13,5	0	0	10,9	0,7	67,9	12,5	0,9
Aceite de almendras	8,2	69,9	17,4	0	0	7,0	2,0	69,4	17,4	0
Aceite de hueso albaricoque	6,3	60,0	29,3	0	0	6,5	1,7	58,5	29,3	0
Aceite de avellanas	7,4	78,0	10,2	0	0,1	5,8	0,5	77,8	10,1	0
Aceite de canola	7,1	58,9	29,6	0	1,0	4,0	1,8	56,1	20,3	9,3
Aceite de mostaza*	11,6	59,2	21,2	0	0,8	3,8	1,1	11,6	15,3	5,9
Aceite de cacahuete	16,9	46,2	32	0	0	9,5	2,2	44,8	32	0
Aceite de colza bajo en erúcico	6,6	57,2	31,5	0	0	4,3	1,1	51,6	22,0	9,5

Sat: total de ácidos grasos saturados; MI: total de ácidos grasos monoinsaturados; PI: total de ácidos grasos poliinsaturados; C12:0: ácido láurico; C14:0: ácido mirístico; C16:0: ácido palmítico; C18:0: ácido esteárico; C18:1: ácido oleico; C18:2: ácido linoleico; C18:3: ácido  $\alpha$ -linolénico.

\*El aceite de mostaza contiene como grasa monoinsaturada, además del ácido oleico, una cantidad apreciable de erúcico (C22:1); 41,2 g/100 g, y de ácido gadolínico (C20:1), 6,2 g/100g.

En la tabla 1 podemos observar la composición en diferentes ácidos grasos para los alimentos de consumo habitual con predominio de grasa saturada.

### ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS (AGMI) CON CONFIGURACIÓN CIS

Los AGMI se encuentran representados por el ácido oleico (C18:1, n9), presente por excelencia en el aceite de oliva, pero también se encuentran en altas cantidades en otros aceites como el de canola (colza bajo en erúcico), girasol o maíz enriquecido en oleico; en los frutos secos, en el aguacate y en la grasa animal, en particular en los cerdos alimentados con bellotas (tabla 2). Este tipo de AGMI presenta una configuración *cis*, para diferenciarlos de los AGMI con configuración *trans*, producto del proceso de hidrogenación en la elaboración de las margarinas. Por su influencia decisiva sobre el riesgo cardiovascular será tratado en un epígrafe aparte.

Ya se demostró hace más de 30 años que el ácido oleico no ejercía ningún efecto sobre los lípidos plasmáticos<sup>22-24</sup>. Cuando se compara una dieta alta en AGMI respecto a una dieta occidental rica en grasa saturada, la dieta con AGMI disminuye de forma significativa las concentraciones de cLDL en torno al 10-14% y las de cHDL un 2-6%<sup>50-55</sup>. Si las dietas que se comparan son altas en AGMI frente a las dietas bajas en grasa (< 30% de la kcal totales diarias) y ricas en carbohidratos, las reducciones observadas en las concentraciones de cLDL respecto a una dieta occidental son similares, pero las concentraciones de cHDL son más elevadas en las dietas con mayor contenido en AGMI<sup>56-58</sup>. O dicho de otra manera, las dietas bajas en grasa (habitualmente entre el 20 y el 25%), a menudo muy restringidas en la ingestión de colesterol, se acompañan de reducción de las concentraciones de cHDL, en particular la subclase HDL<sub>2</sub><sup>59</sup>. Parece ser que tanto las dietas bajas en grasa como las enriquecidas en AGMI son capaces de producir una disminución de las concentraciones plasmáticas de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP)<sup>60</sup>, que se

encarga de la transferencia de ésteres de colesterol y triglicéridos entre las partículas de HDL y las de VLDL, IDL y LDL. Un aumento en la actividad CETP puede producir una elevación de las concentraciones de cLDL, considerándose, por tanto, su incremento un importante factor aterogénico<sup>61</sup>. En el estudio referido de Jansen et al<sup>60</sup>, las dietas bajas en grasa y las ricas en AGMI descienden las concentraciones de CETP, pero sólo la que es baja en grasa redujo las concentraciones de cHDL.

Cuando se mantiene constante la proporción de carbohidratos y la grasa saturada es reemplazada por AGMI, se puede constatar, además, una disminución en las concentraciones de triglicéridos<sup>62</sup>. Todas estas acciones pueden observarse con diferentes fuentes de AGMI, no sólo con aceite de oliva, sino también con dieta a base de cacahuetes<sup>62</sup>, aguacate<sup>54</sup>, aceite de girasol enriquecido en oleico<sup>63</sup>, nueces de macadamia<sup>55</sup> y otros<sup>64</sup>.

Uno de los aspectos más interesantes del consumo de los AGMI es su capacidad de resistencia a la oxidación de las partículas de LDL. Las dietas ricas en aceite de oliva son menos proclives a oxidar las partículas de LDL que cuando se consume grasas poliinsaturadas<sup>65-67</sup> o carbohidratos<sup>68</sup>. Sin embargo, la introducción en el mercado de aceites de semillas enriquecidos en oleico, no sólo emula las acciones sobre el perfil lipídico que se producen tras la ingestión de aceite de oliva<sup>69</sup> sino que también es capaz de producir una resistencia a la oxidación; en esta ocasión, como consecuencia de la elevada concentración de  $\alpha$ -tocoferol que se añade a este tipo de aceite durante el proceso técnico de preparación<sup>69</sup>. Este dato nos hace dirigir la atención hacia los componentes minoritarios de los aceites, que no sólo modulan la respuesta lipídica, sino que participan con mayor o menor acierto en la diferente capacidad antioxidante. Entre los componentes minoritarios del aceite de oliva se encuentran esteroides, tocoferoles, escualeno y compuestos fenólicos. A tenor de los resultados de diferentes estudios, no parece que el contenido en tocoferoles sea el principal responsable de la capacidad antioxidante del aceite de oliva<sup>69,70</sup>, sino más bien la cantidad de los polifenos-

**TABLA 3. Composición en diferentes ácidos grasos de alimentos ricos en grasa poliinsaturada (g/100g)**

Alimento	Sat	MI	PI	C 12:0	C14:0	C 16:0	C 18:0	C 18:1	C 18:2	C 18:3
Aceite de girasol	13,1	31,8	50,0	0	0	5,6	6,0	31,6	49,7	0,3
Aceite de maíz	12,7	24,2	58,7	0	0	10,9	1,8	24,2	58,0	0,7
Aceite de soja	14,4	23,3	57,9	0	0	10,3	3,8	22,8	51,0	6,9
Aceite de germen trigo	18,8	15,1	61,7	0	0,1	16,6	0,5	14,6	54,8	6,9
Aceite de pepita uva	9,6	16,1	69,9	0	0	6,7	2,7	15,8	69,6	0,3
Aceite de algodón	25,9	17,8	51,9	0	0,8	22,7	2,3	17,0	51,5	0,2
Aceite de sésamo	14,2	39,7	41,7	0	0	8,9	4,8	39,3	41,3	0,3
Margarina girasol y soja	13,8	31,7	31,4	0,4	0,2	7,0	6,1	31,7	31,3	0,2

Sat: total de ácidos grasos saturados; MI: total de ácidos grasos monoinsaturados; PI: total de ácidos grasos poliinsaturados; C12:0: ácido láurico; C14:0: ácido mirístico; C16:0: ácido palmítico; C18:0: ácido esteárico; C18:1: ácido oleico; C18:2: ácido linoleico; C18:3: ácido  $\alpha$ -linolénico.

les<sup>71-75</sup>. Ésta depende de la variedad y del grado de madurez de la aceituna, de las condiciones del clima y del suelo, así como del tipo de aceite. Por ejemplo, el aceite refinado no contiene ningún compuesto polifenólico, mientras que el aceite de oliva virgen y el virgen extra son los que más variedad y cantidad tienen de estos compuestos<sup>76</sup>. Entre las fracciones fenólicas del aceite de oliva virgen, los lignanos (acetoxipinoresinol y pinorresinol) y los secoiridoides constituyen los principales componentes<sup>77,78</sup>, aunque la capacidad antioxidante está también presente en los fenoles más simples, como hidrotirosol, tirosol, oleuropeína y ácido cafeico<sup>79,80</sup>.

Se ha demostrado que los AGMI, además de los beneficios sobre el perfil lipídico y su capacidad antioxidante, también protegen contra la trombogénesis. Aunque los datos son más limitados, se ha sugerido que los AGMI pueden disminuir la agregación plaquetaria<sup>79,80</sup>, aumentar la fibrinólisis –disminuyendo la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)<sup>81</sup>– y reducir la capacidad endotelial de promover la adhesión de monocitos<sup>82</sup>, mejorando, en suma, la función endotelial, tanto en sujetos normolipémicos como hiperlipémicos<sup>83</sup>.

## ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (AGPI)

Los dos tipos principales de AGPI son los de la serie  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3. El ácido graso predominante de la serie  $\omega$ -6 es el ácido linoleico (C18:2), que proviene principalmente de los aceites de semillas, aunque también las grasas animales contienen pequeñas cantidades. El ácido graso procedente del reino vegetal y representativo de la serie  $\omega$ -3 es el ácido linolénico (C18:3) (ALA). Los aceites de soja, borraja, colza y linaza, así como las nueces y la verdolaga son fuentes importantes de ALA. Ambos tipos de AGPI se consideran que son ácidos grasos esenciales porque no se sintetizan en el organismo y deben ingerirse con los alimentos (tabla 3).

Los principales ácidos grasos  $\omega$ -3 procedentes de la grasa de pescado son el ácido eicosapentanoico (C20:5) (EPA) y el ácido docosahexanoico (C22:6) (DHA). Juntos representan el 26% de los ácidos gra-

**TABLA 4. Composición en diferentes ácidos grasos y colesterol de aceites de pescado (g/100 g)**

	Aceite de hígado de bacalao	Aceite de caballa	Aceite de salmón	Aceite de sardina
Saturados	22,6	21,9	19,8	29,9
C12:0, láurico	0	0,15	0	0,1
C14:0, mirístico	3,6	7,2	3,2	6,5
C16:0, palmítico	10,6	11,7	9,8	16,6
C18:0, esteárico	2,8	0,8	4,4	3,9
Monoinsaturados	46,7	56,6	29,0	33,8
C16:1, palmitoleico	8,3	9,6	4,8	7,5
C18:1, oleico	20,6	11,9	17,0	14,7
C20:1, gadolínico	10,1	13,6	3,8	6,0
C22:1, erúxico	7,3	20,6	3,4	5,5
Poliinsaturados	22,5	15,6	40,3	31,9
C18:2, linoleico	0,9	1,1	1,5	2,0
C18:3, linolénico	0,9	0,7	1,1	1,3
C18:4, moróctico	0,9	2,3	2,8	3,0
C20:4, araquidónico	0,9	0,3	0,7	1,7
C20:5, eicosapentanoico	6,9	6,3	13,1	10,1
C22:5, docosapentanoico	0,9	0,6	3,0	1,9
C22:6, docosahexanoico	11,0	4,2	18,2	10,6
Colesterol (mg/100 g)	570	766	485	710

del pescado. El resto de los ácidos grasos del pescado incluyen mirístico, palmítico, esteárico, palmitoleico y oleico<sup>84</sup> (tabla 4).

Los AGPI son precursores de eicosanoides, como los troboxanos leucotrienos y las prostaglandinas. El ácido linoleico es precursor del ácido araquidónico, mientras que el ALA lo es del EPA (fig. 1). Los ácidos grasos  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3 compiten por los mismos sistemas enzimáticos ( $\Delta$ 5 y  $\Delta$ 6 desaturasas) con una mayor competición en el ácido araquidónico (AA) y el EPA. Ambos son precursores de icosaenoides, estructuras de 20 átomos de carbono<sup>85</sup>. El AA es precursor de los prostanooides de la serie 2 (prostaglandinas y tromboxanos) y de los leucotrienos de la serie 4, mientras que el EPA y el DHA son precursores de prostanooides de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5 (fig. 2). Las propiedades biológicas son diferentes; por ejemplo, las derivadas del EPA y el DHA presentan acciones anti-

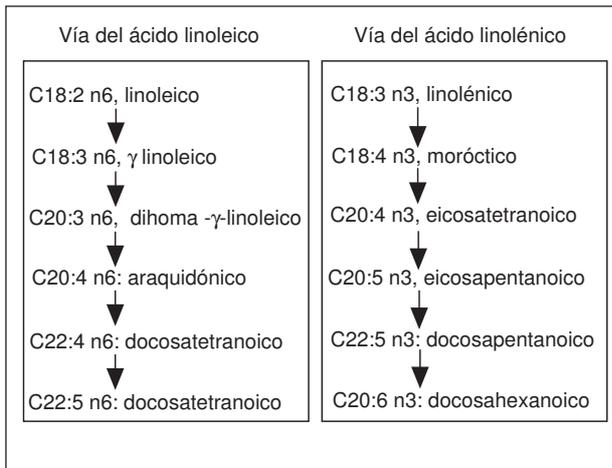


Fig. 1. Rutas metabólicas de los ácidos grasos ω-6 (vía del ácido linoleico) y de los ácidos grasos ω-3 (vía del ácido linolénico).

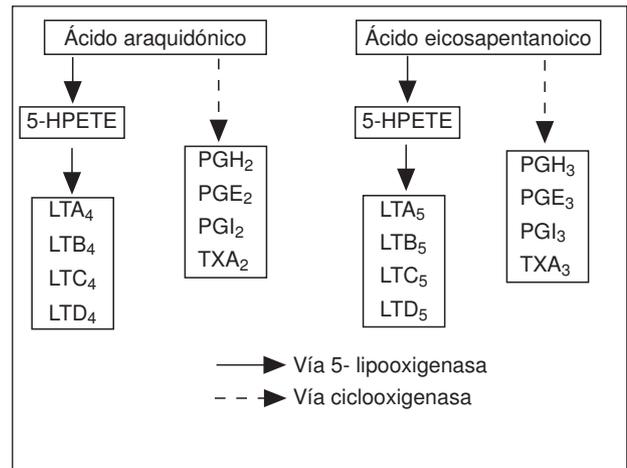


Fig. 2. Metabolismo oxidativo del ácido araquidónico y del ácido eicosapentanoico por acción de las enzimas ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa. HPETE: ácido 5-hidroxi-peroxi-eicosatetraicoico; HPEPE: ácido 5-hidroxi-eicosapentanoico; LT: leucotrienos; PG: prostaglandinas; TX: tromboxanos.

trombóticas, vasodilatadoras, antiqumiotácticas y antiinflamatorias, prácticamente todo lo contrario de lo que sucede con los metabolitos derivados del AA.

### Ácido linoleico

Durante muchos años fue considerado el ácido graso "reductor del colesterol". Este concepto surgió de unos primeros estudios que demostraban que la sustitución de la grasa saturada de la dieta por otra rica en aceites de semillas (girasol, maíz, soja) disminuía de forma significativa los valores de colesterol<sup>23</sup>. Estos trabajos fueron refrendados por Keys et al<sup>22</sup> y Hegsted et al<sup>24</sup>, que sugirieron que el ácido linoleico disminuía las concentraciones de colesterol en una proporción superior a la del aceite de oliva o de los carbohidratos, cuya acción se consideraba neutral. No fue hasta 1985, cuando Mattson y Grundy<sup>51</sup> demostraron que la reducción en las concentraciones de cLDL no fueron superiores a las producidas por una cantidad similar de ácido oleico. Este trabajo fue muy criticado porque se utilizaban fórmulas líquidas, pero más tarde Mensink y Katan<sup>86</sup>, empleando alimentos sólidos, llegaron a la misma conclusión. A partir de entonces diversos trabajos no han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar las variaciones en las concentraciones de cLDL entre el consumo de AGMI y el de AGPI<sup>52,65,87-91</sup>.

En contraste con los AGMI, altos porcentajes de ingestión de ácido linoleico, por encima del 10% de las calorías totales, reduce las concentraciones de cHDL<sup>51,52,92-94</sup>, probablemente a causa de una disminución en la síntesis de la apoproteína A-I<sup>92-95</sup>. Aproximadamente, los valores de cHDL se reducen en un 1% por cada 2% del total de calorías de la dieta en que los AGPI sustituyen a la grasa saturada o a los AGMI<sup>51,52,92-94</sup>. De acuerdo con las ecuaciones resultantes del metaanálisis de 27 estudios realizados con

ácidos grasos, por cada 10% de la energía en forma de grasa saturada que es reemplazada por AGMI se produce un descenso de 15 mg/dl en las concentraciones de cLDL, mientras que la sustitución por AGPI conlleva un descenso adicional de 3 mg/dl. El empleo de AGPI en lugar de AGMI, también induce una disminución adicional de 1 mg/dl en las concentraciones de cHDL<sup>25</sup>. Estos resultados indican que los efectos reductores del colesterol atribuidos a los AGPI son menores de lo que se había pensado, de tal manera que AGMI y AGPI tienen efectos similares sobre las lipoproteínas plasmáticas.

### Ácidos grasos EPA Y DHA

En los últimos años numerosos artículos han establecido algún tipo de relación entre la ingestión de ácidos grasos ω-3, bien en forma de pescado o cápsulas que contienen cantidades fijas de EPA y DHA, y la enfermedad cardiovascular. A raíz de las primeras observaciones acerca de la baja tasa de mortalidad entre los esquimales, cuya base de la alimentación son los animales marinos<sup>96,97</sup>, diferentes estudios poblacionales han reflejado un efecto protector de la ingestión de pescado sobre la enfermedad coronaria<sup>98-105</sup>, pero no se confirma por igual en todos los estudios prospectivos<sup>106-111</sup>. La razón de estas diferencias estriban, por un lado, en los distintos tipos de diseño metodológico de los estudios y, por otro, por la cantidad de EPA y DHA ingerida por los participantes. Los metaanálisis señalan que la ingestión de pescado ejerce un moderado efecto protector sobre la enfermedad coronaria no más allá del 10%<sup>112,113</sup>. Parece que el mayor efecto se obtiene en las poblaciones o entre las personas que no consumen o tienen una baja ingestión de este tipo de áci-

dos grasos, a partir de ingestiones mínimas (una vez a la semana; en otros casos una vez al mes) ya se obtienen beneficios<sup>106,114</sup>. Además, parece existir un umbral a partir del cual una mayor ingestión de ácidos grasos  $\omega$ -3 no comportaría un beneficio mayor. Esto podría explicar, al menos en parte, por qué no se encuentran asociaciones positivas con la enfermedad coronaria en poblaciones que consumen, como promedio, al menos una ración de pescado por semana<sup>109</sup>.

Para reconocer la importancia de la ingestión de este tipo de ácidos grasos sobre la enfermedad cardiovascular se ha recurrido a estudios de intervención nutricional. Uno de los trabajos pioneros fue el desarrollado por Burr et al, y conocido como el Diet and Reinfarction Trial (DART)<sup>115</sup>. En este estudio de prevención secundaria, se asignaron dos grupos de intervención; en el primero se aconsejó una alimentación tradicional baja en grasa y en el segundo grupo se instruyó para que los pacientes consumieran de 2 a 4 raciones de pescado graso a la semana. Tras 2 años de seguimiento se observó una disminución del 29% en la mortalidad total en los sujetos que habían tomado pescado, sin que se hallaran diferencias en el perfil lipídico entre ambas poblaciones. Aunque no se apreció una disminución significativa en la incidencia de infartos no fatales, los autores resaltan que el grupo con menos mortalidad tuvo menos episodios de arritmias cardíacas. Estos datos son concordantes con los obtenidos en la cohorte prospectiva del US Physician's Health Study<sup>114</sup>. De un total de 20.551 varones, seguidos durante 11 años, la ingestión de pescado de al menos una vez a la semana, en comparación con aquellos que lo consumían menos de una vez al mes, se tradujo en una reducción del 50% de muerte súbita. En contraposición, el riesgo de infarto agudo de miocardio primario no demostró una asociación negativa con la ingestión de pescado<sup>114</sup>.

Estos resultados se han visto corroborados en un ensayo prospectivo a largo plazo en 11.324 pacientes supervivientes de infarto agudo de miocardio 3 meses antes de ser aleatorizados a recibir 850 mg de EPA/DHA, 300 mg de vitamina E o una combinación de ambos<sup>116</sup>. Tras 3,5 años de seguimiento se observaron reducciones del 20% en la mortalidad global, del 30% en mortalidad por enfermedad cardiovascular y del 45% de muerte súbita, sólo en los grupos que habían recibido ácidos grasos de  $\omega$ -3 de forma aislada o en asociación con vitamina E. Al igual que en los trabajos precedentes, no se modificaron las tasas de infarto agudo de miocardio no fatal. Un hallazgo importante en este estudio es que la vitamina E no se asoció a cambios significativos en la evolución de los pacientes<sup>116</sup>.

Los resultados de estos amplios estudios prospectivos, así como otros<sup>117</sup>, parecen demostrar una nueva faceta de actuación por parte de los ácidos grasos  $\omega$ -3 sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, es lo que la relaciona con una reducción en torno al 50% de los episodios de arritmias cardíacas o de muerte súbita<sup>118</sup>. Se ha sugerido que los ácidos grasos  $\omega$ -3

pueden alterar la función electrofisiológica de manera que ejerzan una acción antiarrítmica, a través de la modulación de los canales del calcio, sodio y potasio<sup>119-123</sup>.

Los resultados del empleo de ácidos grasos  $\omega$ -3 sobre la progresión de lesiones ateromatosas en las coronarias es menos llamativa de lo que cabría esperar<sup>124</sup>. Lo mismo sucede con los ensayos realizados con  $\omega$ -3 en la prevención de las reestenosis tras un procedimiento de angioplastia. Los primeros trabajos parecían alentadores<sup>125,126</sup>, pero con los resultados de estudios bien diseñados y mejor controlados no se ha podido confirmar la eficacia de tomar ácidos grasos  $\omega$ -3 en la prevención de las reestenosis tras la angioplastia<sup>127-130</sup>. Por tanto, hoy día, no se considera que la ingestión de ácidos grasos  $\omega$ -3 sea efectiva en estas situaciones.

Los efectos de la ingestión de ácidos grasos  $\omega$ -3 procedentes del pescado y el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) son también inconsistentes. Los efectos positivos se han apreciado más entre el colectivo de mujeres que de varones. En el estudio prospectivo de 80.000 enfermeras americanas tras 14 años de seguimiento, la ingestión de elevadas cantidades de ácidos grasos  $\omega$ -3 (pescado 2-4 veces a la semana) se asocia con una reducción del 48% en el riesgo de infarto cerebral trombótico, pero no el de tipo hemorrágico<sup>131</sup>. Este efecto era más notorio entre las personas que no tomaban ácido acetilsalicílico. Entre los mecanismos propuestos por los autores figuran una acción de los ácidos grasos  $\omega$ -3 sobre la agregación plaquetaria, la viscosidad sanguínea, la menor formación de leucotrienos, la disminución del fibrinógeno o la disminución de los valores de presión arterial y de resistencia a la insulina<sup>131</sup>. Se han observado, en otros estudios longitudinales, efectos positivos de la ingestión de pescado en el desarrollo de ACV<sup>132,133</sup>, pero no entre grupos de riesgo en varones<sup>107,116,134</sup>.

Los efectos que tienen los ácidos grasos  $\omega$ -3 procedentes del pescado se establecen en diferentes aspectos: el metabolismo de las lipoproteínas, la formación de eicosanoides y los mecanismos de regulación de la trombogénesis y la función endotelial (tabla 5). Varios estudios han demostrado que la ingestión de ácidos grasos  $\omega$ -3 reduce las concentraciones de triglicéridos de una manera dependiente de la dosis, básicamente disminuyendo la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)<sup>135-140</sup>, porque no está claro que se incremente la actividad de la lipoproteinlipasa endotelial o de la lipasa hepática<sup>141</sup>. Esta última acción implicaría una mejoría de la lipemia posprandial que aparece de forma característica tras la ingestión de grasa<sup>142-145</sup>. Las concentraciones de cHDL se incrementan de forma paralela a la de la disminución de las concentraciones de triglicéridos, pero también motivado por una actividad reducida de la CETP<sup>146</sup>. Sin embargo, se ha detectado que la ingestión de ácidos grasos  $\omega$ -3 se acompaña de incrementos de las concentraciones de cLDL<sup>116,135,141</sup>, aunque se desconoce la

**TABLA 5. Influencia de la ingestión de ácidos grasos  $\omega$ -3 en relación al riesgo cardiovascular**

Metabolismo de lipoproteínas
Disminución de la síntesis de partículas de VLDL
Disminución de las concentraciones de triglicéridos
Aumento de las concentraciones de cHDL <sub>2</sub>
Disminución de las concentraciones de Lp(a)
Metabolismo de eicosanoides
Inhibición de la síntesis de TXA <sub>2</sub>
Disminución de la concentración de LTB <sub>4</sub>
Estimulación de la liberación de prostaciclina en combinación con la PGI <sub>2</sub>
Inhibición de la síntesis de AA
Acciones sobre la hemostasia
Disminución de las concentraciones de fibrinógeno
Disminución de la agregación plaquetaria
Aumento de la actividad de la proteína C
Disminución del factor von Willebrand
Disminución de la trombomodulina
Acciones sobre la pared vascular
Disminución de la adhesión de monocitos
Disminución de la expresión endotelial de moléculas de adhesión (VCAM-1, selectina-E, ICAM-1)
Estimulación del óxido nítrico
Disminución de las concentraciones de IL-6 e IL-8
Inhibición de la producción de PDGF
Reducción de la viscosidad sanguínea
Mejora la disfunción endotelial
Disminuye la presión arterial
Acción antiarrítmica

TX: tromboxano; PG: prostaglandina; LT: leucotrieno; AA: ácido araquidónico; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule 1; ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1; IL: interleucina; PDGF: platelet-derived growth factor.

importancia de estos cambios. Las partículas de LDL suelen ser más grandes, con disminución del contenido en fosfolípidos y de apoproteína B, aspectos que le caracterizarían como partículas poco aterogénicas<sup>146-150</sup>. Al mismo tiempo se produciría una disminución en la expresión de receptores de LDL hepático<sup>151</sup>. Tampoco se ha podido demostrar que la ingestión de ácidos grasos  $\omega$ -3 implique una mayor tasa de oxidación que la ingestión de otras grasas poliinsaturadas<sup>152,153</sup>. Por último, se ha sugerido que la ingestión a largo plazo de DHA/EPA se asocia a una disminución de las concentraciones de Lp(a)<sup>154,155</sup>.

Las acciones de los ácidos grasos  $\omega$ -3 sobre la pared vascular y la regulación de la hemostasia son muy extensas, lo cual precisaría una revisión específica del tema. Se ha descrito que los ácidos grasos  $\omega$ -3 actúan como antiagregantes plaquetarios, producen alteraciones en el metabolismo de los eicosanoides, disminuyen la expresión de moléculas de adhesión vascular o regulan diferentes factores de crecimiento endoteliales o plaquetarios<sup>156-175</sup> (tabla 5).

No existen recomendaciones acerca de la cantidad de ácidos grasos  $\omega$ -3 que se debe ingerir diariamente, pero a la vista de las experiencias acumuladas, la ingestión de cantidades moderadas de ácidos grasos  $\omega$ -3, entre 0,5 y 2,0 g de EPA y DHA, parece mostrarse segura y efectiva a largo plazo<sup>176</sup>. Desde el punto de vista de salud pública, la ingestión de pescado o cápsulas que contengan ácidos grasos  $\omega$ -3 estaría espe-

cialmente recomendada en pacientes con enfermedad coronaria, ya que al mejorar la función endotelial se beneficiarían de la disminución del riesgo de mortalidad y muerte súbita de origen coronario<sup>177</sup>.

### Ácido $\alpha$ -linolénico (ALA)

Se ha objetivado que la alta ingestión de ALA se correlaciona con las tasas más bajas de enfermedad coronaria, como sucede en las poblaciones de Creta y Japón. Algunas de las propiedades atribuidas a la ingestión de ácidos grasos  $\omega$ -3 procedentes de la grasa del pescado son aplicables, en cierta medida, a los estudios realizados con ALA. Esto se debe a que el ALA sigue una ruta metabólica (fig. 1) hasta transformarse en EPA y DHA. Desde el punto de los ácidos grasos, al ser ambos de la serie  $\omega$ -3, sus efectos son similares. Otra cuestión son los efectos adicionales que tiene la ingestión de alimentos ricos en ALA (que no del ácido graso en cuestión) sobre el riesgo cardiovascular. Desde el punto de vista nutricional, la ingestión de frutos secos, en especial nueces, ha sido una de las novedades más relevantes en los últimos 8 años, debido a la asociación inversa que se ha descrito entre el consumo de frutos secos y la protección de la enfermedad coronaria<sup>178</sup>. En el estudio de los adventistas del séptimo día, cuando se comparaba el grupo que consumía frutos secos menos de una vez por semana con aquellos que los consumían entre una y cuatro veces por semana, estos últimos tenían un 22% de reducción en el riesgo de infarto agudo de miocardio, mientras que los que consumían más de cinco veces a la semana experimentaban una reducción del 51% del riesgo de enfermedad coronaria<sup>179</sup>. Resultados similares se han obtenido en el estudio de salud de las mujeres del estado de Iowa<sup>180,181</sup> y en el estudio prospectivo de las enfermeras americanas<sup>182</sup>. La ingestión de nueces en una proporción equivalente 20% de las calorías totales de la dieta redujo significativamente las concentraciones de colesterol total y de cLDL cuando se comparaba frente a una dieta baja en grasa en sujetos sanos normolipémicos<sup>183</sup>. En pacientes con hipercolesterolemia, cuando las nueces sustituyen isocalóricamente a los AGMI (18% de la energía) en una alimentación con un contenido en grasa total del 35%, también se aprecian disminuciones significativas en las concentraciones de colesterol total, cLDL y Lp(a)<sup>184</sup>. Este trabajo, realizado en nuestro entorno, testifica además que la dieta que incluía nueces, no presentaba diferencias significativas en las tasas de oxidación de las partículas de LDL respecto a la dieta control con AGMI<sup>184</sup>. No sólo las nueces, sino también otros frutos secos ejercen acciones favorables sobre el perfil lipídico<sup>185-188</sup>. Globalmente, las dietas que contienen frutos secos reducen las concentraciones de colesterol total en un 4-16% y las de cLDL en un 9-20%, sin modificaciones en las concentraciones de cHDL<sup>189</sup>; pero los frutos secos pueden proteger de la enfermedad coronaria a través de otros mecanismos. Contienen una alta proporción de grasa insaturada, de vitaminas an-

tioxidantes (vitamina E), fibra, magnesio, arginina (precursor del óxido nítrico), cobre y ácido fólico que, entre otras, le confieren propiedades antiagregantes, vasodilatadoras y antiarrítmicas, aspectos ciertamente protectores frente a la enfermedad coronaria<sup>189-191</sup>.

Los efectos de la ingestión de ALA sobre la mortalidad cardiovascular se pusieron claramente de manifiesto en el Lyon Heart Study, donde más de 600 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio fueron asignados aleatoriamente a seguir con una dieta baja en grasa saturada y colesterol respecto a otra alimentación cuya grasa básica culinaria era una margarina enriquecida en ALA. Tras 5 años de seguimiento, se observó que el grupo experimental tenía un 70% menos de mortalidad por enfermedad coronaria, debido fundamentalmente a la presencia de menos episodios de arritmias cardíacas<sup>192</sup>. Aunque el estudio finalizó en 1993, un seguimiento posterior tras 46 meses demostraba que el riesgo combinado de mortalidad cardíaca y de infarto agudo de miocardio no fatal se redujo en un 72% en los pacientes con la dieta tipo mediterránea enriquecida con ALA<sup>193</sup>.

Aunque no todos los estudios demuestran una asociación positiva entre la ingestión de ALA y enfermedad cardiovascular<sup>110</sup>, la mayoría de los aquí referidos, a base de frutos secos<sup>178-188</sup> —así como otros trabajos que emplean, por ejemplo, aceite de mostaza<sup>194</sup> o aceite de soja<sup>195</sup>—, ponen de manifiesto que un alto consumo de ALA, de diferentes fuentes, se asocia con una reducción del riesgo de enfermedad coronaria, aproximadamente en un 50%.

## ÁCIDOS GRASOS TRANS

Los ácidos grasos *trans* son isómeros derivados fundamentalmente de los AGMI. Se encuentran de manera natural en los rumiantes (carne, leche y derivados), en forma de ácido *trans* vaccénico (C18:1 n11), pero la mayor parte se produce como resultado del proceso químico de la hidrogenación, base de la elaboración de las margarinas. El principal representante de este tipo de ácido graso es el ácido eláidico ( $\omega$ -9 *trans* C18:1), que se encuentra en alimentos como la leche, la mantequilla, el sebo de vaca y en los productos elaborados con margarinas (pan, galletas, pastelería industrial, cremas de untar, aperitivos, cereales de desayuno y multitud de alimentos precocinados o fritos congelados)<sup>196</sup>. Las tasas más elevadas de ingestión de ácidos grasos *trans* se produjeron en Holanda a principios de la década de los noventa, donde se consumían 10-15 g de este tipo de ácidos grasos al día<sup>197</sup> y cuya ingestión se relacionaba con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria<sup>198</sup>. En 1995, un comité de expertos consideró que no existían evidencias suficientes como para iniciar medidas preventivas de salud pública; por tanto, se instó a que continuasen las investigaciones en este campo<sup>199</sup>. Desde entonces se han publicado numerosos artículos reali-

zados de forma controlada, así como observaciones epidemiológicas que han confirmado los efectos adversos de los ácidos grasos *trans* sobre el riesgo cardiovascular.

Los estudios metabólicos demuestran que la ingestión de ácidos grasos *trans* elevan las concentraciones de cLDL en una proporción similar a como lo hacen las grasas saturadas, pero también disminuyen las concentraciones de cHDL<sup>197</sup>. Como resultado el cociente cLDL:cHDL aumenta notablemente<sup>197</sup>. Estos resultados han sido confirmados en varios estudios utilizando distintos porcentajes de *trans* o distintas fuentes de ácidos grasos<sup>200-209</sup>. Colectivamente, estos estudios proporcionan una estimación sobre la ingestión de ácidos grasos *trans* y del riesgo cardiovascular<sup>210</sup>, de tal manera que un incremento del 2% de las calorías totales en forma de ácidos grasos *trans* comporta un aumento de 0,1 unidades del cociente c-LDL:c-HDL. Como el aumento en una unidad del cociente referido implica un incremento del 53% de riesgo de enfermedad cardiovascular, es fácil deducir la relevancia que una alta ingestión de este tipo de ácidos grasos tiene sobre la predicción de nuevos casos de enfermedad coronaria<sup>211</sup>.

También existe evidencia de que los ácidos grasos *trans* elevan las concentraciones de triglicéridos (3 mg/dl por cada 2% de las calorías)<sup>197,200-203,208</sup> y las concentraciones de Lp(a) (0,5 mg/dl por cada 2% de las calorías en forma de *trans*)<sup>201-203,208,209,212,213</sup>. Pocos componentes de la dieta afectan a las concentraciones de Lp(a), pero su efecto, en cualquier caso, es reducido, menor que cuando se compara con los defectos genéticos asociados a incrementos de Lp(a). Sin embargo, y a pesar de sus claros efectos sobre el metabolismo de las lipoproteínas, no parece que afecten a diferentes componentes hemostáticos<sup>214-218</sup>.

Varios estudios epidemiológicos han analizado su relación con el riesgo cardiovascular. En el estudio de 16 cohortes de 7 países no sólo se constató una elevada correlación entre la mortalidad por enfermedad coronaria y la ingestión de grasa saturada ( $r = 0,88$ )<sup>219</sup>, sino también con la ingestión de ácidos grasos *trans* ( $r = 0,78$ ). En estudios transversales de casos y controles se ha encontrado una asociación positiva entre el elevado consumo de ácidos grasos *trans* y el riesgo de infarto de miocardio<sup>220</sup>. Cuando se compara los valores del quintil con la ingestión más elevada respecto al quintil de ingestión más baja, el RR es de 2,4; esta asociación es debida al consumo de aceites vegetales parcialmente hidrogenados. En otro estudio similar, el Scottish Heart Study<sup>221</sup>, la comparación entre quintiles de ingestión de *trans* no demostró que fuesen significativas (RR de 1,26 en mujeres y 1,08 en varones).

Los estudios epidemiológicos que han analizado la relación entre los ácidos grasos *trans* y la enfermedad coronaria utilizando marcadores sanguíneos o tisulares no siempre han dado resultados consistentes, probablemente por el escaso número de sujetos partici-

pantes. Sólo en el estudio EURAMIC de casos y controles<sup>222</sup>, que incluía a 671 varones con infarto de miocardio procedentes de 8 países europeos, aunque no se apreció relación alguna entre la ingestión de ácidos grasos *trans* y la enfermedad coronaria, cuando se analiza la muestra global, excluyendo a los dos centros españoles, que presentaban ingestiones muy bajas de ácidos grasos *trans*, los RR de los cuartiles tercero y cuarto, en comparación al primer cuartil, fueron 1,53 y 1,44, respectivamente. Aunque los resultados de este estudio han causado controversia, no proporcionan evidencias en contra de la relación entre la enfermedad coronaria y la ingestión de ácidos grasos *trans*<sup>222,223</sup>. Más recientemente, otro estudio de casos y controles, donde también se evaluaban las concentraciones en el tejido adiposo de ácidos grasos *trans*, se encontró una asociación con infarto agudo de miocardio (RR, 2,81)<sup>111</sup>.

La mayor evidencia epidemiológica que relaciona factores dietéticos con el riesgo de enfermedad coronaria ha sido proporcionada por 4 largos estudios prospectivos: el Health Professionals Follow-up Study<sup>224</sup>, the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study<sup>225</sup>, The Nurses' Health Study<sup>226</sup> y el Zutphen Elderly Study<sup>227</sup>. Cada uno de estos estudios reporta un efecto adverso entre la ingestión de ácidos grasos *trans* y la enfermedad coronaria. El RR de enfermedad coronaria asociado con un aumento absoluto del 2% de las calorías totales fue de 1,36 en el estudio de los profesionales sanitarios<sup>224</sup>, de 1,14 en el estudio ATBC<sup>225</sup>, de 1,93 entre las enfermeras americanas<sup>226</sup> y de 1,28 en el estudio de Zutphen<sup>227</sup>. En estos estudios los riesgos relativos de la ingestión de ácidos grasos saturados fueron inferiores a los obtenidos con la ingestión de *trans*. Así, por ejemplo, en el estudio de las enfermeras americanas, la sustitución de un 5% de las calorías de grasa saturada por grasa insaturada se asociaba con una disminución del 42% del riesgo de enfermedad coronaria, mientras que la sustitución del 2% de la ingestión energética a partir de ácidos grasos *trans* por ácidos grasos con configuración *cis* comportaba una disminución del 53% del riesgo de enfermedad coronaria<sup>226</sup>.

Muy recientemente, un estudio longitudinal realizado con las enfermeras americanas ha documentado una asociación positiva entre la ingestión de ácidos grasos *trans* y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2<sup>228</sup>. En este estudio, cada incremento de un 2% de las calorías totales en forma de ácidos grasos *trans*, el RR de diabetes aumentó un 39%. Los autores especulan que los efectos de los ácidos grasos *trans* no son suficientes en sí mismos para generar la aparición de diabetes, pero que en presencia de una resistencia a la insulina subyacente existiría una mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad<sup>228</sup>.

La ingestión de ácidos grasos *trans* ha ido disminuyendo en los últimos años, en especial en Europa, representando el 0,5-2,1% de la ingestión energética<sup>229</sup>,

una proporción inferior a la de EE.UU., que se encuentra en el 2,6%<sup>230</sup>. Conscientes de los efectos nocivos de los ácidos grasos *trans*, algunos países han disminuido las concentraciones de este tipo de ácidos grasos en las margarinas de uso culinario habitual<sup>231</sup>; sin embargo, muchos de los alimentos habituales de la denominada comida rápida contienen altas concentraciones de ácidos grasos *trans*. Los bollos o alimentos precocinados pueden contener una elevada tasa de *trans* y, sin embargo, no existe aún una regulación que obligue a indicar en la etiqueta la cantidad de ácidos *trans* que contienen. Así, por ejemplo, la ingestión de un *donut* en un desayuno (3,2 g de *trans*) y una ración de patatas fritas precocinadas congeladas en la comida (6,8 g de *trans*) añaden 10 g de ácidos grasos *trans* a una alimentación que puede suponer el 5% de las calorías de una dieta de 1.800 kcal<sup>232,233</sup>. En conclusión, desde un punto de vista preventivo cardiovascular la ingestión de ácidos grasos *trans* en productos manufacturados debe desaconsejarse. Por otro lado, los esfuerzos deberían encaminarse a que la industria elabore grasas hidrogenadas con menor contenido en ácidos grasos *trans* (pero sin que lleve implícito un aumento de la grasa saturada) y que las autoridades sanitarias regulen una normativa para que figure en el etiquetado de los alimentos el contenido en ácidos grasos *trans*<sup>234</sup>.

Por último, no está del todo claro si todos los ácidos grasos *trans* son igualmente nocivos para la salud. En el caso de los procedentes de los rumiantes (ácido *trans* vaccénico)<sup>235</sup> no hay datos metabólicos que demuestren su efecto perjudicial. Esto se debe a que es difícil diferenciar los efectos de la grasa saturada y de los ácidos grasos *trans* cuando se toma grasa procedente de los rumiantes. Curiosamente, el ácido *trans* vaccénico es desaturado a ácido linoleico conjugado (CLA), mientras que los isómeros como el elaidico no siguen esta vía. El CLA ha despertado actualmente mucho interés por su potencial acción anticarcinogénica y antiaterogénica<sup>236</sup>. Por tanto, el papel de los ácidos grasos *trans* en nutrición humana y su relación con la prevención de ciertas enfermedades no ha cerrado aún su último capítulo<sup>237,238</sup>.

## COLESTEROL

La homeostasis general del colesterol en el organismo se mantiene merced al equilibrio entre las entradas (absorción intestinal del colesterol procedente de la dieta y de la síntesis endógena del colesterol) y las salidas (excreción de ácidos biliares y colesterol). El colesterol disponible en el intestino procede de la dieta (200-500 mg/día) o de la bilis (600-1.000 mg/día). Del colesterol de la dieta sólo se absorbe un promedio del 50% (aunque con una variabilidad extrema entre el 20-80%) y la cantidad restante se elimina por las heces en forma de esteroides neutros. La mayor res-

**TABLA 6. Ecuaciones predictivas para estimar los cambios en las concentraciones plasmáticas de colesterol total y lipoproteínas (mg/dl), en respuesta a cambios en la ingestión de ácidos grasos y colesterol**

Keys et al <sup>22</sup>	$\Delta CT = 1,35 (2 \Delta S - \Delta P) + 1,52 \Delta Z$
Hegsted et al <sup>24</sup>	$\Delta CT = 2,16 \Delta S - 1,65 \Delta P + 0,067 \Delta C - 0,53$
Mensink y Katan <sup>25</sup>	$\Delta CT = 1,51 \Delta S - 0,12 \Delta M - 0,60 \Delta P$
	$\Delta cLDL = 1,28 \Delta S - 0,24 \Delta M - 0,55 \Delta P$
	$\Delta cHDL = 0,47 \Delta S + 0,34 \Delta M + 0,28 \Delta P$
Hegsted et al <sup>245</sup>	$\Delta CT = 2,10 \Delta S - 1,16 \Delta P + 0,067 \Delta C$
	$\Delta cLDL = 1,74 \Delta S - 0,77 \Delta P + 0,44 \Delta C$
	$\Delta cHDL = 0,43 \Delta S + 0,10 \Delta M + 0,22 \Delta P + 0,18 \Delta C$
Yu et al <sup>39</sup>	$\Delta CT = 2,02 \Delta (C12:0 - C16:0) - 0,03 \Delta C18:0 - 0,48 \Delta M - 0,96 \Delta P$
	$\Delta cLDL = 1,46 \Delta (C12:0 - C16:0) + 0,07 \Delta C18:0 - 0,6 \Delta M - 0,96 \Delta P$
	$\Delta cHDL = 0,62 \Delta (C12:0 - C16:0) - 0,016 \Delta C18:0 + 0,39 \Delta M + 0,24 \Delta P$

$\Delta$ : variación (aumento o disminución); CT: incrementos del colesterol total; cLDL: colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad; S: % de energía procedente de la ingestión de grasa saturada/día; M: % de energía procedente de la ingestión de grasa monoinsaturada/día; P: % de energía procedente de la ingestión de grasa poliinsaturada/día; Z: raíz cuadrada de la ingestión de colesterol (mg/1.000 kcal); C: ingestión de colesterol (mg/día) en la ecuación de Hegsted et al<sup>24</sup> y en mg/1.000 kcal en la ecuación de Hegsted et al<sup>245</sup>; C12:0-C16:0: suma de los ácidos grasos láurico, mirístico y palmítico; C18:0: ácido esteárico. Para convertir en unidades internacionales, multiplicar el resultado final obtenido por 0,02586.

puesta hipercolesterolemia a la ingestión de colesterol dietético se produce cuando la ingestión previa de colesterol se aproxima a cero, pero apenas se incrementa cuando la ingestión de colesterol se encuentra en condiciones habituales por encima de los 400 mg/día<sup>239</sup>. Estas variaciones ya fueron objeto de una observación detallada a principios de la década de los cincuenta por Keys et al<sup>240</sup>, en la que se objetivaba cómo la ausencia de ingestión de colesterol (con una dieta a base de frutas y arroz) era la única manera de reducir drásticamente las concentraciones de colesterol plasmático, mientras que reducciones moderadas, alrededor de 200 mg/día, no se traducían en cambios significativos. También los autores describieron la gran variabilidad que existía en la respuesta individual a diferentes cantidades ingeridas de colesterol<sup>240</sup>. En esta capacidad limitante en la absorción intestinal del colesterol intervienen multitud de factores genéticos, fisiológicos, y también de la propia interacción con otros nutrientes de la dieta (fibra, fitosteroles, esteroides marinos, cantidad de grasa de la dieta, etc.)<sup>241</sup>. En conjunto, podemos decir que la absorción del colesterol libre encuentra más dificultades en la absorción intestinal que la producida tras la ingestión de triglicéridos. Por ello, diferentes estudios metabólicos han demostrado que la ingestión de colesterol (en general, añadiendo yemas de huevo en las dietas que se evalúan) produce un incremento moderado en la colesterolemia en comparación con el que produce la ingestión de ácidos grasos saturados o ácidos grasos *trans*<sup>242,243</sup>.

Diferentes metaanálisis sobre el tema ponen de manifiesto que por cada 100 mg de colesterol que se in-

cluye o se extrae de una dieta, el colesterol total se incrementa entre 2 y 6 mg/dl, y el cociente colesterol total/c-HDL aumenta en 0,02 unidades<sup>239,243-246</sup>. Por otra parte, otros estudios prospectivos tampoco han conseguido demostrar una relación clara y definitiva entre el colesterol de la dieta y el riesgo cardiovascular<sup>16,224,226,247</sup>. La ingestión de huevos, como fuente principal de colesterol, no ha demostrado en definitiva una relación negativa con el riesgo cardiovascular<sup>248</sup>. Se estima que el consumo adicional de un huevo diario (200 mg de colesterol) aumenta el cociente colesterol total/c-HDL en 0,04 unidades, lo que se traduce en un incremento del riesgo de enfermedad coronaria aproximadamente de un 2,1%<sup>246</sup>. Los huevos, junto con el marisco, son los alimentos que contienen una mayor proporción de colesterol, pero con muy escasa cantidad de grasa saturada. No sucede lo mismo con la mayoría de los productos animales que contienen tanto grasa saturada como colesterol. No parece que existan suficientes razones científicas para desaconsejar o limitar su ingestión de una manera tan rigurosa como hasta ahora se ha planteado<sup>241,248,249</sup>.

## ESTEROLES Y ESTANOLES

Los esteroides de las plantas ( $\beta$ -sitosterol, campesterol y estigmasterol) y sus derivados saturados, los estanoles (sitostanol y campestanol), son los esteroides equivalentes al colesterol de los animales. Debido a su similitud estructural con el colesterol, desplazan al colesterol de las micelas en el interior del intestino, lo que produce una disminución de la absorción del colesterol procedente de la dieta y, como consecuencia, esta acción se traduce en una disminución de las concentraciones de cLDL. Se estima que la absorción de los esteroides vegetales es alrededor del 10% y la del sitostanol inferior al 5%<sup>250</sup>. Asumiendo que la absorción intestinal eficiente de colesterol se encuentra alrededor del 50%, la administración de margarinas enriquecidas en esteroides o estanoles reduce la absorción del colesterol entre un 26 y un 36%<sup>251</sup>. En un reciente metaanálisis de todos los estudios aleatorios, doble ciego, se concluye que una ingestión diaria de 2 g de esteroides o estanoles vegetales, ingeridos habitualmente en forma de margarinas enriquecidas en fitosteroides, contribuye a reducir las concentraciones de cLDL entre el 9 y el 14%<sup>252</sup>. Este efecto se puede apreciar no sólo en poblaciones de normolipémicos sino también en sujetos con hipercolesterolemia<sup>253-256</sup> e incluso en poblaciones de niños<sup>257</sup>. En general, diferentes estudios han confirmado que la reducción en las concentraciones de esta lipoproteína se produce en la misma magnitud tanto si se ingiere esteroides como estanoles<sup>253,258-261</sup>. Al igual que sucede con la ingestión de colesterol, existe también un umbral máximo para la acción de esteroides y estanoles, de tal manera que por encima de 2 g diarios no suele producirse una disminución adicional de cLDL<sup>252,254,261,262</sup>. Además, se ha

comprobado que los estanoles y esteroides permanecen en la luz intestinal durante varias horas, por lo que la disminución en las concentraciones de cLDL son similares administrando una única dosis de fitosteroides o de forma fraccionada a lo largo del día<sup>262,263</sup>.

Uno de los aspectos más controvertidos que quedan por dilucidar es la acción que estos esteroides y estanoles ejercen sobre la absorción de las vitaminas liposolubles. La mayoría de los estudios analizados encuentra una disminución en las concentraciones de  $\alpha$ -carotenos,  $\beta$ -carotenos y licopenos, pero no del retinol<sup>253,257,262,264-266</sup>. Estos decrementos se mantienen incluso tras haber realizado los correspondientes ajustes estandarizados a las lipoproteínas encargadas de su transporte. No sucede lo mismo con las concentraciones de vitamina E ajustadas<sup>257,259,260,264,265</sup>, vitamina D<sup>254,260,264,265</sup> o vitamina K<sup>254,259</sup>, ya que no se modifican sus concentraciones tras la ingestión de fitosteroides. No obstante, si la ingestión de carotenos es adecuada es bastante improbable que la administración de fitoesteroides afecte a sus concentraciones plasmáticas<sup>266</sup>.

#### ECUACIONES PREDICTIVAS DE CAMBIOS EN EL COLESTEROL PLASMÁTICO EN FUNCIÓN DE LA INGESTIÓN DE GRASAS

A partir de diferentes estudios metabólicos que analizan la respuesta lipídica a la ingestión de diferentes ácidos grasos y colesterol, se ha podido realizar diferentes ecuaciones que intentan aproximar, de una manera global, los efectos que estos nutrientes tienen sobre las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas (tabla 6). La ecuación más conocida es la elaborada por Keys<sup>22</sup>, en la que ya se establecía que los ácidos grasos saturados elevan el colesterol plasmático dos veces más que los AGPI, y por encima también del incremento producido por la ingestión del colesterol. En la misma dirección apuntan también las ecuaciones de Hegsted et al, tanto en su ecuación inicial<sup>24</sup> como la revisada años más tarde<sup>245</sup>. En ambas ecuaciones los ácidos grasos saturados son los principales determinantes del colesterol plasmático, mientras que los AGMI y los carbohidratos tienen una acción neutral. De nuevo, la ingestión de AGPI disminuye activamente las concentraciones de colesterol plasmático. Cuando se analizan otras lipoproteínas, (p. ej., cHDL y cLDL), así como triglicéridos, se ha podido constatar, a partir de resultados de metaanálisis que los ácidos grasos saturados elevan el cLDL cuando sustituyen a los carbohidratos, pero el efecto disminuye al aumentar la insaturación<sup>25</sup>. La sustitución de los carbohidratos por grasa, independientemente de su naturaleza, disminuye las concentraciones de triglicéridos. La extrapolación de estos datos a poblaciones requiere tener en cuenta los efectos de la dieta sobre el peso corporal, puesto que las dietas ricas en grasas insaturadas pierden sus efectos favorables sobre el perfil lipídico si promueven obesidad<sup>25</sup>.

Por último, como se ha reconocido que diferentes ácidos grasos saturados ejercen una acción distinta sobre el perfil lipídico, otros autores realizan ecuaciones predictivas en función de la ingestión de los ácidos grasos saturados con mayor carga aterogénica (láurico, mirístico y palmítico), e igualando las acciones del ácido esteárico a la de los AGMI que cumplen un papel mínimo en la respuesta de los lípidos analizados<sup>26,39</sup>.

Un reciente metaanálisis de 395 estudios metabólicos<sup>243</sup> ratifica los resultados de los análisis de regresión analizados hasta la fecha, y confirma que esos resultados no se afectan por diseños experimentales, edad, sexo, peso, ingestión energética, ingestión basal de colesterol o duración del estudio. Así pues, las ecuaciones predictivas son útiles para estudiar los efectos de los cambios dietéticos sobre los lípidos y las lipoproteínas en cualquier grupo poblacional. Es más, si se obtiene una desviación fisiológicamente importante de la que debería estipularse, basada en el perfil de los ácidos grasos, es que la dieta proporciona otras sustancias bioactivas que regulan de manera adicional las concentraciones del colesterol plasmático<sup>243</sup>.

Todas estas ecuaciones predictivas son útiles cuando se diseñan estudios experimentales con diferentes composiciones de ácidos grasos, para establecer una aproximación a la respuesta que se espera obtener en la totalidad del grupo participante. Sin embargo, estas ecuaciones no tienen validez para evaluar la respuesta de un sujeto aislado. De hecho, la respuesta de la ingestión de ácidos grasos y colesterol es muy variable entre sujetos, porque depende de varios factores, entre ellos de la respuesta fisiológica individual a la absorción intestinal de ácidos grasos y colesterol, así como de los mecanismos hepáticos compensatorios, responsable del *pool* intracelular de colesterol. Uno de los aspectos más determinantes en la respuesta del colesterol plasmático a la ingestión de grasas son los factores genéticos. Por ejemplo, las distintas isoformas de la apoproteína E, y las variantes alélicas para los *locus* genéticos de las apoproteínas AI-CIII-AIV, o de la apoproteína B, influyen en el grado de respuesta tanto en las concentraciones de cLDL como de cHDL<sup>267-275</sup>. Otros polimorfismos de genes implicados en el metabolismo de las lipoproteínas, como la lipoproteínlipasa, la apoproteína B48, la enzima acil CoA-colesterol acil transferasa (ACAT), la lipasa hepática, del gen del receptor scavenger clase B, tipo I (SR-BI), entre otros, están sólo comenzando a vislumbrar cómo la ingestión de grasa y su respuesta lipídica individual dependen de la interacción de otros factores tan notables como los genéticos<sup>276-278</sup>.

#### EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE ÁCIDOS GRASOS Y COLESTEROL EN ESPAÑA. IMPLICACIONES PARA LAS RECOMENDACIONES DE UNA DIETA

## SALUDABLE

La reconstrucción de los hábitos alimentarios de los españoles entre 1940 y 1988, con especial referencia a la ingestión de grasa, ha quedado bien reflejada en los trabajos de Rodríguez Artalejo et al<sup>279,280</sup>. En la década de los noventa, diferentes estudios transversales realizados en diferentes comunidades o en la totalidad del Estado nos permiten conocer cuál ha sido la tendencia en los últimos años<sup>281-291</sup>, cuyos aspectos más sobresalientes pasamos a describir a continuación:

**Grasa saturada.** El incremento de grasa saturada ha ido paralelo al incremento de grasa total, que aumentó de 73 g/per cápita/día en 1960 hasta 167 g/per cápita/día en 1988. Este cambio en la ingestión total de grasa tiene su traducción en el reparto de macronutrientes, de tal manera que el porcentaje de grasa total ha aumentado del 30 al 45% para el período referido, con un claro detrimento en el descenso en el aporte de carbohidratos (del 58 al 40%). La ingestión de ácidos grasos saturados se ha mantenido por encima del 10% de las kcal diarias que recomienda la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)<sup>292</sup>, oscilando según las fuentes evaluadas entre el 12 y el 14%<sup>280-291</sup>. La procedencia fundamental de la grasa saturada deriva del mayor consumo de carnes (en especial carnes transformadas) y de los productos lácteos<sup>279,280,286,288,293,294</sup>.

No sería justo atribuir al consumo de carnes magras el origen de una parte de la actual ingestión de grasa saturada. Esto es así para las denominadas carnes "rojas", añejas, de poco consumo en nuestros hogares. La mayor parte de la carne magra que se consume contiene porcentajes muy bajos de grasa total (y por tanto de grasa saturada), debido a que los animales se sacrifican antes de que la grasa infiltre los músculos<sup>295</sup>. Esto ha sido especialmente relevante en el caso de la carne porcina, que ha visto disminuir su porcentaje de grasa total en más de un 20% en las últimas décadas, de tal manera que la carne magra de cerdo blanco actualmente contiene porcentajes de grasa que oscilan entre el 2 y el 7% de grasa, una cantidad tan baja como la de las aves<sup>296,297</sup>. Hoy día se puede incorporar carnes magras, tanto de ternera como de cerdo blanco, en dietas que impliquen un control en la ingestión de grasa saturada y colesterol<sup>298-301</sup>. Otra cuestión es el consumo de derivados cárnicos (salazones y embutidos) que sí contribuyen a aportar elevadas cantidades de grasa saturada y que deben ser objeto de un consumo ocasional.

**Grasa monoinsaturada.** Como reflejo del aumento global de grasas, la ingestión de AGMI se ha visto incrementada desde el 13% en la década de los sesenta hasta el 18% promedio que consumimos habitualmente<sup>279,288</sup>. En este sentido, la grasa de adición por excelencia, el aceite de oliva, se mantiene en una posición privilegiada en nuestra alimentación. Los porcentajes de consumo recomendados por la SEA (entre 15 y el 20%) se ven así plenamente ajustados.

**Grasa poliinsaturada.** La grasa poliinsaturada se ha

mantenido en España por debajo del 7% de las kcal totales recomendadas por la SEA<sup>292</sup>, procediendo la mayoría del consumo de aceites de semillas y de pescados. Otra cuestión es establecer cuál sería la proporción más adecuada de la ingestión de ácidos grasos  $\omega$ -6/ $\omega$ -3. Se recomienda que la ingestión de AGPI proceda fundamentalmente de los ácidos grasos de la serie  $\omega$ -3. En España mantenemos una relación  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 aproximadamente entre 6-7:1<sup>290</sup>, una situación intermedia entre la relación obtenida en EE.UU., que es de 10:1<sup>302</sup>, y la de la población japonesa, que oscila entre 4 y 5:1<sup>303</sup>. Aunque no existen recomendaciones para la ingestión de ALA y ácidos grasos derivados del pescado (EPA y DHA), algunas sociedades científicas, como las americanas o las de Canadá o Reino Unido, sugieren una relación  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 de 5:1, aunque la tendencia es a disminuirla a una razón 2-3:1<sup>304,305</sup>. En España la ingestión de ácidos grasos  $\omega$ -3 procedentes del consumo de pescado es adecuada (alrededor de 0,8 g/per cápita/día)<sup>290</sup>, mientras que la ingestión de ALA es muy baja (promedio de 1,3 g/per cápita/día) si la comparamos con la procedente del ácido linoleico (15,9 g/per cápita/día). El mayor consumo de derivados de la soja, frutos secos –en especial nueces– y verduras, como la borraja y la verdolaga, aportaría una cantidad extra de ALA.

**Ácidos grasos trans.** La información sobre la ingestión de ácidos grasos *trans* en nuestro país es muy reciente. Disponemos de datos obtenidos del estudio EURAMIC<sup>233</sup>, donde participaron dos poblaciones españolas (Granada y Málaga) en un estudio de casos y controles. Las concentraciones de ácidos grasos *trans* en tejido adiposo fueron muy bajas en comparación con otras poblaciones del norte de Europa.

Más recientemente, el estudio multinacional europeo TRANSFAIR, que incluye a 14 países, intenta relacionar la ingestión de ácidos grasos *trans* y su relación con factores de riesgo cardiovasculares. En España, el mayor contenido de ácidos grasos *trans* procede de las patatas prefritas (34% de los ácidos grasos totales), de las croquetas congeladas (26%), pan de molde (17%), pasteles (15%), hojaldre (12%), pizza congelada (10%), margarina vegetal (17%), crema de chocolate y avellanas (12%), siendo los contenidos más bajos los procedentes de los aceites (0,11-0,27%), las galletas (0,25%), los helados industriales (0,17%) y el jamón ibérico (0,29%)<sup>306</sup>. Según este estudio, la ingestión global de ácidos grasos *trans* se ha establecido en la población adulta española en 2,1 g/día, lo que representa un 0,7% del valor calórico total<sup>306</sup>, cifra muy similar a la obtenida con anterioridad en otro estudio (2,3 g/día)<sup>307</sup>. La ingestión de ácidos grasos en la dieta española procede del consumo de lácteos (31,3%), carnes (vacuno, principalmente) y derivados (29,8%), y productos de panadería, bollería y repostería (13,3%)<sup>306</sup>. Es probable que el consumo de ácidos grasos *trans* en la población de niños, adolescentes y adultos jóvenes sea mucho más elevado

que el estimado para la población adulta española, por la introducción de alimentos propios de la "comida rápida" que emplean de forma habitual grasas parcialmente hidrogenadas.

*Colesterol.* La ingestión de colesterol ha evolucionado paralela a la del consumo en grasa saturada; al fin y al cabo, los alimentos animales son los que contienen grasa saturada y colesterol; por tanto, el origen de la ingestión de colesterol en la población española procede fundamentalmente del consumo de las carnes y los lácteos, de tal manera que a partir de la década de los setenta la ingestión de colesterol sobrepasó los 300 mg/día recomendados por la SEA<sup>292</sup> hasta situarse alrededor de 400-450 mg/día<sup>281-291</sup>. Evidentemente, las recomendaciones actuales para restringir la ingestión de grasa saturada lleva aparejada una disminución en el consumo global de colesterol dietético.

### CONSIDERACIONES FINALES

Se ha intentado desgranar en esta revisión los efectos que la ingestión de diferentes ácidos grasos ejercen sobre el riesgo cardiovascular. Discernir cuál de ellos es "más amigo que villano" no es una tarea fácil, porque cuando nos encontramos ante un alimento o un plato ya cocinado no estamos tomando de manera aislada un solo tipo de nutriente. Nuestra tradicional cocina precisamente recurre a la combinación de diversos alimentos que conforman no sólo los sabores y olores más característicos, sino que integran toda una serie inacabable de sustancias que podrían contrarrestar o potenciar algunos de los efectos de los ácidos grasos que aquí hemos analizado. Vitaminas de diversa índole<sup>308-313</sup>, así como los más de 4.000 compuestos polifenólicos que se encuentran en la naturaleza<sup>314-317</sup>, son algunas de las sustancias que están también implicadas en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Esta peculiaridad podría explicar, en parte, cómo nuestras tasas de mortalidad por enfermedad coronaria son, paradójicamente, más bajas de lo que cabría esperar ante los cambios que ha experimentado la ingestión de grasa en las últimas décadas<sup>318</sup>. Por ello, hoy en día, más que sugerir o recomendar la ingestión de determinados ácidos grasos, lo que que parecería más adecuado es definir unos patrones alimentarios determinados<sup>319,320</sup>, que son los que en definitiva van a relacionarse con el desarrollo de ciertas enfermedades crónicas del mundo occidental, como son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

La ingestión de grasas y de ciertos tipos de ácidos grasos sigue siendo el principal nexo entre la alimentación y las enfermedades cardiovasculares. La ponderación en su consumo, pero sobre todo la información que debería regir en el etiquetado de los productos que vamos a consumir, son la principal arma para controlar la excesiva ingestión de aquellas grasas menos deseables. La actitud ante este tema, como ante cualquier otro relacionado con la alimentación, bien podríamos plasmarla recurriendo a la sabiduría de los clásicos, confiándonos a la lectura de uno de los afo-

rismos de Hipócrates: "Nunca la glotonería o el hambre ni ninguna otra cosa que esté por encima de la naturaleza fue buena"<sup>321</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ritchie CH, Maraño G. Alimentación y regímenes alimentarios. Madrid: Espasa Calpe S.A., 1942.
2. Willet WC. Diet and cancer. *The Oncologist* 2000;5:393-404.
3. Zock PL. Dietary fats and cancer. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:5-10.
4. Willet WC. Diet and cancer: one view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:3-8.
5. Willet WC. Is dietary fat a major determinant of body fat? *Am J Clin Nutr* 1998;67(Suppl):556-62.
6. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intakes does affect obesity! *Am J Clin Nutr* 1998;68:1157-73.
7. Willet WC. Dietary fat and obesity: an unconvincing relation. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1149-50.
8. Mc Gill HC, Arias-Stella J, Carbonell LM. General findings of the International Atherosclerosis Project. *Lab Invest* 1968;18:498-502.
9. Keys A. Coronary heart disease in Seven Countries. *Circulation* 1974;41(Suppl 1):1-211.
10. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzima R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903-15.
11. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C. Serum cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five year follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA* 1995;274:131-6.
12. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries study. *Arch Intern Med* 1995;155:381-6.
13. Kagan A, Harris BR, Winkelstein WJ, Johnson KG, Kato H, Shyme SL, et al. Epidemiological studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis* 1974;27:345-64.
14. Mc Gee DL, Reed DM, Yano K, Kagan A, Tillotson J. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program: relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol* 1984;119:667-76.
15. Shekelle RB, MacMillan Schryock A, Paul O, Lepper M, Stamler J, Liu S, et al. Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease: the Western Electric Study. *N Engl J Med* 1981;304:65-70.
16. Kushi LH, Lew RA, Stare FJ, Ellison CR, Lozy M, Bourke G, et al. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med* 1985;312:811-8.
17. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
18. Ascaso JF. Antioxidantes y enfermedades cardiovasculares. *Endocrinología y Nutrición* 2000;47:191-6.
19. Rubiés Prat J. Los antioxidantes: vitaminas y flavonoides. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12(Supl 2):45-8.
20. Páramo JA, Orbe MJ, Rodríguez JA. Papel de los antioxidantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2001;116:629-35.
21. Keys A, Anderson TJ, Grande F. Serum cholesterol response to dietary fat. *Lancet* 1957;1:787.
22. Keys A, Anderson TJ, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet: IV. Particular saturated fatty acids in

- the diet. *Metabolism* 1965;14:776-87.
23. Ahrens EH, Hirsch J, Insull W. The influence of dietary fats on serum lipid levels in man. *Lancet* 1957;1:943-53.
  24. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965;17:281-95.
  25. Mensink RP, Katan MB. Effects of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1991;12:911-9.
  26. Kris-Etherton PM, Yu S. Individual fatty acids effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(Suppl):1628-44.
  27. Derr J, Kris-Etherton PM, Pearson TA, Seligson FH. The role of fatty acid saturation on plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins (II). The plasma total and low density lipoprotein response of individual fatty acids. *Metabolism* 1993;42:130-4.
  28. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990;31:1149-72.
  29. Vogel RA, Corrett MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997;79:350-4.
  30. Williams MJA, Sutherland WHF, McCormick MP, de Jong SA, Walker RJ, Wilkins GT. Impaired endothelial function following a meal rich in used cooking fat. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:140-5.
  31. Hashim SA, Arteaga A, Van Itallie TB. Effect of saturated medium-chain triglycerides on serum lipids in man. *Lancet* 1960;1:1150-8.
  32. Cater NB, Heller HJ, Denke MA. Comparison of the effects of medium-chain triacylglycerols, palm oil, and oleic acid sunflower oil on plasma triacylglycerol fatty acids and lipid and lipoprotein concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65:41-5.
  33. Denke M, Grundy SM. Comparison of effects of lauric acid and palmitic acid on plasma lipids and lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1992;56:895-8.
  34. Mensink RP. Effects of individual saturated fatty acids on serum lipid and lipoprotein concentration. *Am J Clin Nutr* 1993;57:1115-45.
  35. Zock PL, De Vries JHM, Katan MB. Impact of miristic acid versus palmitic acid on serum lipid and lipoprotein levels in healthy women and men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:567-75.
  36. Sundran K, Hayes KC, Siru OH. Dietary palmitic acid results in lower serum cholesterol that does a lauric-miristic acid combination in normolipemic humans. *Am J Clin Nutr* 1994;59:841-6.
  37. Bonanome A, Grundy SM. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N Engl J Med* 1988;318:1244-8.
  38. Grundy SM. Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1994;60:S986-90.
  39. Yu S, Derr J, Etherton TD, Kris-Etherton PM. Plasma cholesterol-predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1129-39.
  40. Rhee SK, Kayani AJ, Ciszek A, Brenna JT. Desaturation and interconversion of dietary stearic and palmitic acids in human plasma and lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1997;65:451-8.
  41. Mitropoulos KA, Miller GJ, Martin JC, Reeves BEA, Cooper J. Dietary fat induces changes in factor VII coagulant activity through effects on plasma free stearic acid concentration. *Arterioscler Thromb* 1994;14:214-22.
  42. Tholstrup T, Andreasen K, Sanström B. Acute effect of high meal rich in either stearic or myristic acid on hemostatic factors in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 1996;64:168-76.
  43. Connor WE. Harbingers of coronary heart disease: dietary saturated fatty acids and cholesterol. Is chocolate benign because of its stearic acid content? *Am J Clin Nutr* 1999;70:951-2.
  44. Sanders TAB, Oakley FR, Cooper JA, Miller GJ. Influence of a stearic acid-rich structured triacylglycerol on postprandial lipemia, factor VII concentrations, and fibrinolytic activity in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2001;73:715-21.
  45. Hu FB, Stampfer MJ, Manson J, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1001-8.
  46. Watts G, Jackson P, Burke V, Lewis B. Dietary fatty acids and progression of coronary artery disease in men. *Am J Clin Nutr* 1996;64:202-9.
  47. Dogherthy RM, Allman MA, Iacono JM. Effects of diets containing high or low amounts of stearic acid on plasma lipoprotein fractions and fecal fatty acid excretion of men. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1120-8.
  48. Wardlaw GM, Snook JT, Park S, Patel PK, Pendley FC, Lee MS, et al. Relative effects on serum lipids and apolipoproteins of a caprenin-rich diet compared with diets rich in palm oil/palm-kernel oil or butter. *Am J Clin Nutr* 1995;61:535-42.
  49. Cater NB, Denke MA. Behenic acid is a cholesterol-raising saturated fatty acid in humans. *Am J Clin Nutr* 2001;73:41-4.
  50. Ginsberg HN, Barr SL, Gilbert A, Karmally W, Deckelbaum R, Kaplan K, et al. Reduction of plasma cholesterol levels in men on an American Heart Association step 1 diet with added monounsaturated fat. *N Engl J Med* 1990;322:574-9.
  51. Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985;26:194-202.
  52. Mata P, Álvarez-Sala LA, Rubio MJ, Nuño J, De Oya M. Effects of long term monounsaturated versus polyunsaturated enriched diets on lipoproteins in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1992;55:846-50.
  53. Mata P, Garrido JA, Ordoñas JM, Blázquez E, Álvarez-Sala LA, Rubio MJ, et al. Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *Am J Clin Nutr* 1992;56:77-83.
  54. Colquhoun DM, Moores D, Somerset SM, Humphries JA. Comparison of the effect on lipoproteins and apoproteins of a diet high in monounsaturated fatty acids, enriched with avocado, and a high-carbohydrate diet. *Am J Clin Nutr* 1992;56:671-7.
  55. Curb JD, Wergowske G, Dobbs C, Abbott RD, Huang B. Serum lipid effects of a high-monounsaturated fat diet based on macadamia nuts. *Arch Intern Med* 2000;160:1154-8.
  56. Grundy SM, Florentin L, Nix D, Whelan MF. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for reducing raised levels of plasma cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1988;47:965-9.
  57. Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *N Engl J Med* 1986;314:745-8.
  58. Mensink RP, Groot MJ, Van der Broeke LT, Severijnen-Nobels AP, Demacker PN, Katan MB. Effects of monounsaturated fatty acids vs complex carbohydrates on serum lipoproteins and apoproteins in healthy men and women. *Metabolism* 1989;38:172-8.
  59. Berglund L, Oliver EH, Fontanez N, Holleran S, Matthews K, Roheim PS, et al. HDL-subpopulation patterns in response to reductions in dietary total and saturated fat intakes in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;70:992-1000.
  60. Jansen S, López-Miranda J, Castro P, López-Segura F, Marín C, Ordoñas JM, et al. Low-fat and high-monounsaturated fatty acid diets decrease plasma cholesterol ester transfer pro-

- tein concentrations in young, healthy, normolipemic men. *Am J Clin Nutr* 2000;72:36-41.
61. Tato F, Vega GL, Tall AR, Grundy SM. Relation between cholesterol ester transfer protein activities and lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:112-20.
  62. Kris-Etherton PM, Pearson TA, Wan Y, Hargrove RL, Moriarty K, Fishell V. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1009-15.
  63. Pérez-Jiménez F, Espino A, López-Segura F, Blanco J, Ruiz-Gutiérrez V, Prada JL. Lipoprotein concentrations in normolipidemic males consuming oleic acid-rich diets from two different sources: olive oil and oleic-rich sunflower oil. *Am J Clin Nutr* 1995;62:769-75.
  64. Feldman E. Assorted monounsaturated fatty acids promote healthy hearts. *Am J Clin Nutr* 1999;70: 953-4.
  65. Berry EM, Eisenberg S, Haratz D, Frielander Y, Norman Y, Kaufmann NA, et al. Effects of diet rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins –the Jerusalem Nutrition study: high MUFAs vs high PUFAs. *Am J Clin Nutr* 1991;53:899-907.
  66. Bonanome A, Pagnan A, Biffanti S, Opportuno A, Sorgato F, Dorella M, et al. Effect of dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the susceptibility of plasma low density lipoproteins to oxidative modification. *Arterioscler Thromb* 1992;12:529-33.
  67. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL. Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modifications in mildly hypercholesterolemic subjects. *J Clin Invest* 1993;91:668-76.
  68. Berry EM, Eisenberg S, Friedlander Y, Harats D, Kaufmann NA, Norman Y, et al. Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins –the Jerusalem Study. II Monounsaturated fatty acids vs carbohydrates. *Am J Clin Nutr* 1992;56:394-402.
  69. Castro P, López Miranda J, Gómez P, Escalante DM, López-Segura F, Martín A, et al. Comparison of an oleic acid enriched-diet vs NCEP-I diet on LDL susceptibility to oxidative modifications. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:61-7.
  70. López-Miranda J, Gómez P, Castro P, Marín C, Paz E, Bravo MD, et al. La dieta mediterránea mejora la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. *Med Clin (Barc)* 2000;115:361-5.
  71. Papadopoulos G, Boskou D. Antioxidant effect of natural phenols on olive oil. *J Am Chem Soc* 1991;68:669-71.
  72. Ramírez-Tortosa MC, Urbano G, López-Jurado M, Nestares T, Gómez MC, Mir A, et al. Extra-virgin olive oil increases the resistance of LDL to oxidation more than refined olive oil in free-living men with peripheral vascular disease. *J Nutr* 1999;129:2177-83.
  73. Fitó M, Covas MI, Lamuela-Raventós RM, Vila J, De la Torre C, Marrugat J. Aceite de oliva e inhibición de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. Importancia de los compuestos fenólicos. *Med Clin (Barc)* 2000;115:166-9.
  74. De la Puerta R, Ruiz-Gutiérrez V. Efecto protector de los polifenoles del aceite de oliva virgen en sistemas de liberación de radicales libres y eicosanoides. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12:183-90.
  75. Fitó M, Covas MI, Lamuela-Raventós RM, Vila J, De la Torre C, Marrugat J. Protective effect of olive oil and its phenolic compounds against low density lipoprotein oxidation. *Lipids* 2000;35:633-8.
  76. Brenes M, García A, García P, Ríos JJ, Garrido A. Phenolic compounds in spanish olive oil. *J Agric Food Chem* 1999;47:3535-40.
  77. Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelhalter B, Bartsch H. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000;38:647-59.
  78. Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelhalter B, Bartsch H. Identification of lignans as major components in the phenolic fraction of olive oil. *Clin Chem* 2000;46:976-88.
  79. Burri BJ, Dougherty RM, Kelley DS, Iacono JM. Platelet aggregation in humans is affected by replacement of dietary linoleic acid with oleic acid. *Am J Clin Nutr* 1991;54:359-62.
  80. Kwon JS, Snook JT, Wardlaw GM, Hwang DH. Effects of diets high in saturated fatty acids, canola oil, or safflower oil on platelet function, thromboxane B2 formation, and fatty acid composition of platelet phospholipids. *Am J Clin Nutr* 1991;54:351-8.
  81. López Segura F, Velasco F, López Miranda J, Castro P, López Pedrera R, Blanco A, et al. Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:82-8.
  82. Mata P, Alonso R, López Farré A, Ordovás JM, Lahoz C, Garces C, et al. Effects of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1347-55.
  83. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Páez J, Paz-Rojas, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001;134:1115-9.
  84. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids. Part I: metabolic effects of omega-3 fatty acids and essentiality. En Spiller GA, editor. *Handbook of lipids in human nutrition*. New York: CRC press Inc., 1996; p. 51-73.
  85. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids. Part II: epidemiological aspects of omega-3 fatty acids in disease states. En: Spiller GA, editor. *Handbook of lipids in human nutrition*. New York: CRC press Inc., 1996; p. 75-89.
  86. Mensink RO, Katan MB. Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med* 1989;321:436-41.
  87. Chan JK, Bruce VM, McDonald BE. Dietary alpha-linolenic acid is as effective as oleic acid and linoleic acid in lowering blood cholesterol in normolipemic men. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1230-4.
  88. Wardlaw GM, Snook JT, Lin MC, Puangco MA, Kwon JS. Serum lipid and apolipoprotein concentrations in healthy men on diets enriched in either canola oil or safflower oil. *Am J Clin Nutr* 1991;54:104-10.
  89. Wahrburg U, Martin H, Sandkamp M, Schulte H, Assmann G. Comparative effects of a recommended lipid-lowering diet vs a diet rich in monounsaturated fatty acids on serum lipid profiles in healthy young adults. *Am J Clin Nutr* 1992;56:678-83.
  90. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Gualtieri LJ, Godin BR, et al. Effects of canola, corn, and olive oils on fasting and postprandial plasma lipoproteins in humans as part of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1533-42.
  91. Nydahl MC, Gustafsson IB, Vessby B. Lipid-lowering diets enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids but low in saturated fatty acids have similar effects on serum lipid concentrations in hyperlipidemic patients. *Am J Clin Nutr* 1994;59:115-22.
  92. Vega GL, Groszek E, Wolf R, Grundy SM. Influence of polyunsaturated fats on composition of plasma lipoproteins and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1982;23:811-22.
  93. Shepherd J, Packard CJ, Patsch JR, Gotto AM, Taunton OD. Effects of dietary polyunsaturated and saturated fat on the properties of high density lipoprotein and the metabolism A-I. *J Clin Invest* 1978;60:1582-92.

94. Jackson RL, Kashyap ML, Barnhart RL, Allen C, Hogg E, Glueck CJ. Influence of polyunsaturated and saturated fats on plasma lipids and lipoproteins in man. *Am J Clin Nutr* 1984;39:589-97.
95. Fumeron F, Brigant L, Parra HJ, Bard JM, Fruchart JC, Apfelbaum M. Lowering of HDL<sub>2</sub>-cholesterol and lipoprotein A-I particle levels by increasing the ratio of polyunsaturated to saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1991;53:655-9.
96. Bang HO, Dyeberg J, Hyome N. The composition of food consumed by Greenlandic Eskimos. *Acta Med Scand* 1973;200:69-73.
97. Parkinson AJ, Cruz AL, Heyward WL, Hall D, Barstæd L, Connor WE. Elevated concentrations of plasma w-3 polyunsaturated fatty acids among Alaskan Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1994;59:384-8.
98. Kromhout D, Bosschietter EB, Coulander CL. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985;312:1205-9.
99. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:177-82.
100. Kromhout D, Feskens EJM, Bowles CH. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population. *Int J Epidemiol* 1995;24:340-5.
101. Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1046-53.
102. Rodríguez BL, Sharp DS, Abbott RD, Burchfiel CM, Masaki K, Chyou PH, et al. Fish intake may limit the increase in risk of coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1996;94:952-6.
103. Oomen CM, Feskens EJ, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen AM, Meotti A, et al. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and the Netherlands. *Am J Epidemiol* 2000;151:999-1006.
104. Lapidus L, Andersson H, Bengtsson C, Bosaeus I. Dietary habits in relation to incidence of cardiovascular disease and death in women: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am J Clin Nutr* 1986;44:444-8.
105. Norell SE, Ahlbom A, Feychting M, Pedersen NL. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *BMJ* 1986;293:426-36.
106. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EI, Willett WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995;332:977-82.
107. Morris MC, Manson JE, Rosner B, Buring JE, Willett WC, Hennekens CH. Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1995;142:166-75.
108. Miettinen TA, Naukkarinen V, Huttunen JK, Mattila S, Kumlin T. Fatty-acid composition of serum lipids predicts myocardial infarction. *BMJ* 1982;285:993-6.
109. Guallar E, Hennekens CH, Sacks FM, Willett WC, Stampfer MJ. A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in US male physicians. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:387-94.
110. Guallar E, Aro A, Jiménez FJ, Martín-Moreno JM, Salminen I, Van't Veer P, et al. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction. The EURAMIC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1111-8.
111. Pedersen JI, Ringstad J, Almendringen K, Haugen TS, Stensvold I, Thelle DS. Adipose tissue fatty acids and risk of myocardial infarction - a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:618-25.
112. Guallar E, Jiménez FJ, Tafalla M, Martín Moreno JM. Consumo de pescado y mortalidad coronaria en población general: metaanálisis de estudios de cohorte. *Gac Sanit* 1993;7:228-36.
113. Marckman P, Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:585-90.
114. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23-8.
115. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
116. Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
117. Gillium RF, Mussolino M, Madans JH. The relation between fish consumption, death from all causes, and incidence of coronary heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:237-44.
118. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Boubjerg VE, Kushi L, et al. Dietay intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):208-12.
119. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995;274:1363-7.
120. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE, Voskuyl RA. Experimental studies on antiarrhythmic and antiseizure effects of polyunsaturated fatty acids in excitable tissues. *J Nutr Biochem* 1999;10:440-8.
121. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999;99:2452-7.
122. Hallaq H, Smith TW, Leaf A. Modulation of dihydropyrene-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1760-4.
123. Pepe S, Bogdanov K, Hallaq H, Spurgeon HA, Leaf A, Lakatta E. Omega-3 polyunsaturated fatty acid modulates dihydropyridine effects on L-type Ca<sup>2+</sup> channels, cytosolic Ca<sup>2+</sup>, and contraction in adult rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:8832-6.
124. Von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, doubled-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:554-62.
125. Von Schacky C. n-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):224-7.
126. Gapinsky JP, Van Ruiswyk JV, Heudebert GR, Schectman GS. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty. A metaanalysis. *Arch Intern Med* 1993;153:1595-601.
127. Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs AK, Cote G, Schoenfeld DA, Scheer J, et al. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation* 1994;90:2248-57.
128. Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, Silverman DI, Rosner B, Pasternak RC. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1492-8.
129. Cairns JA, Gill J, Morton B, Roberts R, Gent M, Hirsch J, et al. Fish oils and low-molecular-weight heparin for the reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The EMPAR study. *Circulation* 1996;94:1553-60.
130. Johansen O, Breke M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H.

- N-3 fatty acids do not prevent restenosis coronary angioplasty results from the CART study. *Coronary Angioplasty Restenosis Trial. J Am Coll Cardiol* 1999;33:1619-26.
131. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001;285:304-12.
  132. Keri SO, Feskens EJM, Kromhout D. Fish consumption and risk of stroke: the Zutphen Study. *Stroke* 1994;25:328-32.
  133. Gillium RF, Mussolino ME, Madans JH. The relationship between fish consumption and stroke incidence: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:537-42.
  134. Orenca AJ, Daviglus ML, Dyer AR, Shekelle RB, Stamler J. Fish consumption and stroke in men: 30-year findings of Chicago Western Electric Study. *Stroke* 1996;27:204-9.
  135. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans. *J Lipid Res* 1989;30:785-807.
  136. Harris WS. Dietary fish oil and blood lipids. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:3-7.
  137. Nestel PJ. Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):228-31.
  138. Blonk MC, Bilo HJG, Nauta JJP, Popp-Snijders C, Mulder C, Donker AJM. Dose-response effects of fish-oils supplementation in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990;52:120-7.
  139. Schmidt EB, Varming K, Ernst E, Madsen P, Dyerberg J. Dose-response studies on the effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids and haemostasis. *Thromb Haemost* 1990;63:1-5.
  140. Bonaa KH, Bjerve KS, Nordoy A. Habitual fish consumption, plasma phospholipid fatty acids, and serum lipids: the Tromso Study. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1126-34.
  141. Nozaki S, Garg A, Vega GL, Grundy SM. Postheparin lipolytic activity and plasma lipoprotein response to w-3 polyunsaturated fatty acids in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 1991;53:638-42.
  142. Roche HM, Gibney MJ. Effect of long n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):232-7.
  143. Harris WS, Connor WE, Illinworth RD, Rothrock DW, Foster DM. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990;31:1549-58.
  144. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central role on lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996;37:693-707.
  145. Zanpelas A, Murphy M, Morgan LM, Williams CM. Postprandial lipoprotein lipase, insulin and gastric inhibitory polypeptide responses to test meals of different fatty acid composition: comparison of saturated, n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:849-58.
  146. Abbey M, Clifton P, Kestin M, Belling B, Nestle PJ. Effect of fish oil on lipoproteins, lecithin: cholesterol acyltransferase, and lipid transfer protein activity in humans. *Arteriosclerosis* 1990;10:85-94.
  147. Fumeron F, Brigant L, Ollivier V, De Prost D, Driss F, Darcet P, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids raise low density lipoproteins, high density lipoprotein 2, and plasminogen-activator inhibitor in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 1991;54:118-22.
  148. Suzukawa M, Abbey M, Howe PRC, Nestle PJ. Effects of fish oil fatty acids on low density lipoproteins size, oxidizability, and uptake by macrophages. *J Lipid Res* 1995;36:437-84.
  149. Tinker LF, Parks EJ, Behr SR, Schneeman BO, Davis PA. N-3 fatty acid supplementation in moderately hypertriglyceridemic adults changes postprandial lipid and apolipoprotein B responses to standardized test meal. *J Nutr* 1999;129:1126-34.
  150. Sánchez Muñoz FJ, Bastide S, Viejo JM, Terpstra AH. Small supplements of n-3 fatty acids change serum low density lipoprotein composition by decreasing phospholipid and apolipoprotein B concentrations in young adult women. *Eur J Clin Nutr* 1999;38:20-7.
  151. Roach PD, Kambouris AM, Trimble RP, Topping DL, Nestle PJ. The effects of dietary fish oil on hepatic high density and low density lipoprotein receptor activities in the rat. *FEBS Lett* 1987;222:159-62.
  152. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Hostmark AT. Long-term metabolic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1995;61:831-6.
  153. Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):197-201.
  154. Marcovina SM, Kennedy H, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Galli C, Casiglia E, et al. Fish intake, independent of apo (a) size, accounts for lower plasma lipoprotein (a) levels in Bantu fishermen of Tanzania: the Lugalawa Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1250-6.
  155. Haglund O, Mehta JL, Saldeen T. Effects of fish oil on some parameters of fibrinolysis and lipoprotein (a) in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:189-92.
  156. Dyerberg J, Bang OH, Stoffersen E, Moncada S, Vane S. Eicosapentanoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet* 1978;2:117-9.
  157. Dyerberg J, Bang OH. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979;2:433-5.
  158. Terano T, Hirai A, Hamazaki T, Kobayashi S, Fujita T, Tamura Y, et al. Effect of oral administration of highly purified eicosapentanoic acid on platelet function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. *Atherosclerosis* 1983;46:321-31.
  159. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravaleses J, Spurr BW, et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentanoic and docosahexanoic acids on in vitro neutrophil function. *N Engl J Med* 1985;312:1217-24.
  160. Hostmark AT, Bjerkedal T, Kierulf P, Platen H, Ulshagen K. Fish oil and plasma fibrinogen. *BMJ* 1988;297:180-1.
  161. Von Schacky C, Fisher S, Weber PC. Long-term effect of dietary marine n-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985;76:1626-31.
  162. Cobiac L, Clifton PM, Abbey M, Belling B, Nestle PJ. Lipid, lipoprotein, and hemostatic effects of fish vs fish-oil n-3 fatty acids in mildly hyperlipidemic males. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1210-16.
  163. Wander RC, Patton BD. Comparison of three species of fish consumed as part of a western diet: effects on platelet fatty acids and function, hemostasis and production of thromboxane. *Am J Clin Nutr* 1991;54:326-33.
  164. Li X, Steiner M. Dose response of dietary fish oil supplementations on platelet adhesion. *Arterioscler Thromb* 1991;11:39-46.
  165. Iso H, Folsom AR, Sato S, Wu KK, Shimamoto T, Koike K, et al. Plasma fibrinogen and its correlates in Japanese and US population samples. *Arterioscler Thromb* 1993;13:783-90.
  166. Shahar E, Folsom AR, Wu KK, Dennis BH, Shimawaka T, Conlan MG, et al. Association of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a hypocoagulable profile. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1205-12.
  167. De Caterina RD, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):213-23.
  168. Mutanen M, Freese. Fats, lipids and blood coagulation. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:25-9.
  169. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73:673-86.
  170. Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Dietary supplementation with eicosapentanoic acid, but not with other long-chain n-3 or n-6 polyun-

- saturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged > 55 y. *Am J Clin Nutr* 2001;73:539-48.
171. Vogel RA, Correti MC, Plotnick GD. The postprandial effect of components of the Mediterranean diet on endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1455-60.
  172. Ross R. Atherosclerosis –an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
  173. Kaminsky WE, Jendraschak E, Kiefl R, Von Sckacky C. Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor mRNA in human mononuclear cells. *Blood* 1993;81:1871-9.
  174. Baumann KH, Hessel F, Larass I, Muller T, Angerer P, Kiefl R, Von Schacky C. Dietary omega-3, omega-6, and omega-9 unsaturated fatty acids and growth factor and cytokine gene expression in unstimulated and stimulated monocytes. A randomized volunteer study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:59-66.
  175. Johansen O, Seljeflot I, Hostmark AT, Amesen H. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1681-6.
  176. Angerer P, Von Schacky C. n-3 polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:57-63.
  177. Mori TA, Beilin LJ. Long-chain omega 3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:11-7.
  178. Sabaté J. Nut consumption, vegetarian diets, ischemic heart disease risk, and all-cause mortality: evidence from epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1999;70(Suppl):500-3.
  179. Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992;152:1416-24.
  180. Prineas RJ, Kushi LH, Folsom AR, BosticK RM, Wu Y. Walnuts and serum lipids. *N Engl J Med* 1993;328:603-7.
  181. 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.
  182. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1341-5.
  183. Sabaté J, Fraser GE, Burke K, Knutsen SF, Bennett H, Lindsted KD. Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. *N Engl J Med* 1993;328:603-7.
  184. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med* 2000;132:538-46.
  185. Abbey M, Noakes M, Belling GB, Nestel PJ. Partial replacement of saturated fatty acids with almonds or walnuts lowers total plasma cholesterol and low-density-lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1994;59:995-9.
  186. Spiller GA, Jenkins D, Gragen LN, Gates JE, Bosello O, Berra K, et al. Effect of a diet high in monounsaturated fat from almonds on plasma cholesterol and lipoproteins. *J Am Coll Nutr* 1992;11:126-30.
  187. Masana L, Cabré P, Solà R. Importancia de los frutos secos. Revisión y aportaciones españolas a su estudio. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12(Suppl):27-30.
  188. Morgan WA, Clayshulte BJ. Pecans lower low-density lipoprotein cholesterol in people with normal lipid levels. *J Am Diet Assoc* 2000;100:312-8.
  189. Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabaté J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr* 1999;70(Suppl):504-11.
  190. Sabaté J, Fraser GE. Nuts: a new protective food against coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:11-6.
  191. Fraser GE. Nut Consumption, lipids and risk of a coronary event. *Clin Cardiol* 1999;22(Suppl 3):11-5.
  192. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linoleic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.
  193. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mammelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
  194. Sing RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogui V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:485-91.
  195. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, et al. Dietary intake of  $\alpha$ -linolenic acid and the risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:890-7.
  196. Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Annu Rev Nutr* 1995;15:473-93.
  197. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990;323:439-45.
  198. Willett WC, Ascherio A. Trans fatty acids: are the effects only marginal? *Am J Public Health* 1994;84:722-4.
  199. Expert Panel on Trans Fatty Acids and Coronary Heart Disease. Trans fatty acids and coronary heart disease risk. *Am J Clin Nutr* 1995;62:S655-708.
  200. Zock PL, Katan MB. Hydrogenation alternatives: effects of trans fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans. *J Lipid Res* 1992;33:399-410.
  201. Nestel P, Noakes M, Belling B, Mc Arthur R, Clifton P, Janus E, et al. Plasma lipoprotein lipid and Lp(a) changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J Lipid Res* 1992;33:1029-36.
  202. Judd JT, Clevidence BA, Muesing RA, Wittes J, Sunkin ME, Podczasy JJ. Dietary trans fatty acids: effects of plasma lipids and lipoproteins on healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1994;59:861-8.
  203. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Ordoñas JM, Schaefer EJ. Hydrogenation impairs the hypolipidemic effect of corn oil in humans: hydrogenation, trans fatty acids, and plasma lipids. *Arterioscler Thromb* 1993;13:154-61.
  204. Aro A, Jauhiainen M, Partanen R, Salminen I, Mutanen M. Stearic acid, trans fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein(a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1419-26.
  205. Sundram K, Ismail A, Hayes KC, Jeyamalar R, Pathmanathan R. Trans (elaidic) fatty acids adversely affect the lipoprotein profile relative to specific saturated fatty acids in humans. *J Nutr* 1997;127:S514-20.
  206. Judd JT, Baer DJ, Clevidence BA, Muesing RA, Chen SC, Wenststrate JA, et al. Effects of margarine versus butter on blood lipids profiles related to cardiovascular risk factors in normolipidemic adults fed controlled diets. *Am J Clin Nutr* 1998;68:768-77.
  207. Muller H, Jordal O, Kierulf P, Kirkhus B, Pedersen JL. Replacement of partially hydrogenated soybean oil by palm oil in

- margarine without unfavourable effects on serum lipoproteins. *Lipids* 1998;33:879-87.
208. Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ. Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med* 1999;340:1933-40.
  209. Almendingen K, Jordal O, Kierulf P, Sandstad B, Pedersen JI. Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil, and butter on serum lipoproteins and Lp(a) in men. *J Lipid Res* 1995;36:1370-84.
  210. Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acid and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;340:1994-8.
  211. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;325:373-81.
  212. Clevidence BA, Judd JT, Schaefer EJ, Jenner JL, Lichtenstein AH, Muesing RA, et al. Plasma lipoprotein (a) levels in men and women consuming diets enriched in saturated, cis-, or trans-monounsaturated fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1657-61.
  213. Mensink RP, Zock PL, Katan MB, Hornstra G. Effect of dietary cis and trans fatty acids on serum lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res* 1992;33:1493-501.
  214. Almendingen K, Seljeflot I, Sandstad B, Pederson JI. Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil, and butter on hemostatic variables in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:375-80.
  215. Mutanen M, Aro J. Coagulation and fibrinolysis factors in healthy subjects consuming stearic or trans fatty acids. *Thromb Haemost* 1997;77:99-104.
  216. Turpeinen AM, Wubert J, Aro A, Lorenz R, Mutanen M. Similar effects of diets rich in stearic acid and trans-fatty acids on platelet function and endothelial prostacyclin production in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:316-22.
  217. Muller H, Jordal O, Seljeflot I, Kierulf P, Kirkhus B, Ledsaak O, Pedersen JI. Effect on plasma lipids and lipoproteins of replacing partially hydrogenated fish oil with vegetable fat in margarine. *Br J Nutr* 1998;80:243-51.
  218. Armstrong RA, Chardigny JM, Beaufrère B, Bretillon L, Vermunt SHF, Mensink RP, et al. No effect of dietary trans isomers of  $\alpha$ -linolenic acid on platelet aggregation and haemostatic factors in European healthy men: the TRANSLInE Study. *Thromb Res* 2000;100:133-41.
  219. Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995;24:308-15.
  220. Ascherio A, Hennekens CH, Buring JE, Master C, Stampfer MJ, Willett WC. Trans-fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:94-101.
  221. Bolton-Smith C, Woodward M, Fenton S, Brown CA. Does dietary trans fatty acid intake relate to the prevalence of coronary heart disease in Scotland? *Eur Heart J* 1996;17:837-45.
  222. Aro A, Kardinaal AF, Salminen I, Kark JD, Riemersma RA, Delgado-Rodríguez M, et al. Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the EURAMIC study. *Lancet* 1995;345:273-8.
  223. Aro A. Epidemiology of trans fatty acids and coronary heart disease in Europe. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998;8:402-7.
  224. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow-up study in the United States. *BMJ* 1996;313:84-90.
  225. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men: the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:876-87.
  226. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997;337:1491-9.
  227. Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJM, Van Erp-Baart MAJ, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001;357:746-51.
  228. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, et al. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1019-26.
  229. Hulshof KFAM, Van Erp-Baart MA, Anttolainen M, Becker W, Church SM, Couet C, et al. Intake of fatty acids in Western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR study. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:143-57.
  230. Allison DB, Egan SK, Barraj LM, Caughman C, Infante M, Heimbach JT. Estimated intakes of trans fatty acids and other fatty acids in the US population. *J Am Diet Assoc* 1999;99:166-74.
  231. Aro A, Van Amelsvoort J, Becker W, Van Erp-Baart MA, Kafatos A, Leth T, et al. Trans fatty acids in dietary fats and oils from 14 European countries: The TRANSFAIR study. *J Food Comp Anal* 1998;11:137-49.
  232. Litin L, Sacks F. Trans-fatty-acid content of common foods. *N Engl J Med* 1993;329:1969-70.
  233. Parcerisa J, Codony R, Boatella J, Rafecas M. Fatty acids including trans content of commercial bakery products manufactured in Spain. *J Agric Food Chem* 1999;47:2040-3.
  234. Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acid and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;340:1994-8.
  235. Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA, et al. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993;341:581-5.
  236. Khosla P, Fungwe TV. Conjugated linoleic acid: effects on plasma lipids and cardiovascular function. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:31-4.
  237. Lichtenstein AH. Trans fatty acids and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:37-42.
  238. Aro A. Complexity of issue of dietary trans fatty acids. *Lancet* 2001;357:732-3.
  239. Hopkins P. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr* 1992;324:896-9.
  240. Keys A, Mickelsen O, Miller EVO, Chapman CB. The relation in man between cholesterol levels in the diet and the blood. *Science* 1950;112:79-81.
  241. Ros E. El colesterol de la dieta y su escasa influencia sobre la colesterolemia y el riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12(Suppl 2):20-6.
  242. Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, Holleran S, Tall AR, Blaner WS, et al. Increases in dietary cholesterol are associated with modest increases in both LDL and HDL cholesterol in healthy young women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:169-78.
  243. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997;314:112-7.
  244. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40:351-9.
  245. Hegsted DM, Ausman LH, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993;57:875-83.
  246. Weggmans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J*

- Clin Nutr 2001;73:885-91.
247. Kromhout D, Coulander C. Diet, prevalence and 10-year mortality from coronary heart disease in 871 middle-aged men: the Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1984;119:733-41.
  248. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, et al. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 1999;281:1387-94.
  249. Schnohr P, Thomsen O, Hansen PR, Boberg-Ans G, Lawaetz H, Weeke T. Egg consumption and high-density lipoprotein cholesterol. *J Intern Med* 1994;235:249-51.
  250. Plat J, Mensink RP. Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:31-40.
  251. Plat J, Kerckhoffs D, Mensink RP. Therapeutical potential of plant sterols and stanols. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:571-6.
  252. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861-4.
  253. Hallikainen MA, Uusitupa MI. Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low fat diet in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;69:403-10.
  254. Hendriks HPJ, Weststrate JA, Van Vliet T, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:319-27.
  255. Jones PJH, Ntanos FY, Raeni-Sarjaz M, Vanstone CA. Cholesterol-lowering efficacy of a sitostanol-containing phytosterol mixture with a prudent diet in hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1144-50.
  256. Maki KC, Davidson MH, Umporowicz DM, Schaeffer EJ, Dicklin MR, Ingram KA, et al. Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. *Am J Clin Nutr* 2001;74:33-43.
  257. Tammi A, Rönnemaa T, Gylling H, Rask-Nissilä L, Viikari J, Tuominen J, et al. Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: The STRIP project. *J Pediatr* 2000;136:503-10.
  258. Normén L, Dutta P, Lia A, Andersson H. Soy sterol esters and beta-sitostanol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am J Clin Nutr* 2000;71:908-13.
  259. Plat J, Mensink RP. Vegetable oil based versus wood based stanol ester mixtures: effects on serum lipids and hemostatic factors in non-hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 2000;148:101-12.
  260. Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol reduction by different plant stanol mixtures and with variable fat intake. *Metabolism* 1999;48:575-80.
  261. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MI. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000;130:767-76.
  262. Plat J, Van Onselen ENM, Van Heugten MMA, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:671-7.
  263. Jones PJH, Raeni-Sarjaz M, Ntanos FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res* 2000;41:697-705.
  264. Gylling H, Puska P, Vartiainen E, Miettinen TA. Retinol, vitamin D, carotene and alfa-tocopherol in serum of a moderately hypercholesterolemic population consuming sitostanol ester margarine. *Atherosclerosis* 1999;145:279-85.
  265. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MI. Effects of a low-fat stanol ester enriched margarine on concentrations of serum carotenoids in subjects with elevated serum cholesterol concentrations. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:966-9.
  266. Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols and stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr* 2002;75:79-86.
  267. Ordovás JM, López-Miranda J, Mata P, Pérez-Jiménez F, Lichtenstein AH, Schaefer EJ. Gene-diet interactions in determining plasma lipid response to dietary intervention. *Atherosclerosis* 1995;118(Suppl):11-27.
  268. López Miranda J, Ordovás JM, Mata P, Lichtenstein AH, Clevidence B, Judd JT, et al. Effect of apolipoprotein E phenotype on diet-induced plasma low density lipoprotein cholesterol lowering. *J Lipid Res* 1994;35:1965-75.
  269. Zambón D, Ros E, Casals E, Sanllehy C, Bertomeu A, Campero I. Effect of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid response to a hypolipidemic diet rich in monounsaturated fatty acids in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr* 1995;61:141-8.
  270. Jansen S, López Miranda JM, Ordovás JM, Zambrana JL, Marín C, Ostos MA, et al. Effect of 360 His mutation in apolipoprotein A-IV on plasma HDL-cholesterol response to dietary fat. *J Lipid Res* 1997;38:1995-2002.
  271. Jansen S, López Miranda J, Ordovás JM, Salas J, Marín C, Castro P, et al. Influence of the SstI polymorphism at the apolipoprotein C-III gene on plasma LDL cholesterol response to dietary fat. *Am J Clin Nutr* 1997;66:97-103.
  272. López Miranda, Ordovás JM, Espino A, Marín C, Salas J, López Segura F, et al. Human apolipoprotein A-I gene promoter mutation predicts plasma low density lipoprotein cholesterol response to dietary fat in young males. *Lancet* 1994;343:1246-9.
  273. López Miranda J, Ordovás JM, Pérez Jiménez F. Interacción genes-dieta como determinante de las concentraciones plasmáticas de colesterol. *Med Clin (Barc)* 1998;111:546-51.
  274. Tikkanen MJ, Xu CF, Hämäläinen T, Talmud P, Sarna S, Huttunen JK, et al. XbaI polymorphism of the apolipoprotein B gene influences plasma lipid response diet intervention. *Clin Genet* 1990;37:327-34.
  275. López Miranda J, Ordovás JM, Ostos MA, Marín C, Jansen S, Salas J, et al. Dietary fat clearance in normal subjects is modulated by genetic variation at the apolipoprotein B gene locus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1765-73.
  276. Adarraga D, Moreno JA, Gómez P, Marín C, Carmona J, Paz E, et al. Influencia del polimorfismo -844AG del gen del PAI-1 sobre sus niveles plasmáticos: interacción con la dieta. *Clin Invest Arterioscl* 2001;13(Suppl 2):A77.
  277. Moreno JM, Gómez P, Pérez P, Marín C, Gavilán E, Jiménez Perepérez JA, et al. El polimorfismo C514T, en la región promotora del gen de la lipasa hepática, determina el metabolismo posprandial de las partículas remanentes de quilomicrones. *Clin Invest Arterioscl* 2001;13(Suppl 2):A81.
  278. Pérez P, Gavilán E, Paz E, Adarraga D, Ordovás JM, Jiménez Perepérez JA, et al. El polimorfismo en el exón I, del gen del SR-BI, interacciona con los cambios en el contenido de grasa de la alimentación en personas sanas. *Clin Invest Arterioscl* 2001;13(Suppl 2):A82.
  279. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Graciani MA, R. Hernández Vecino, Rey Calero J. El consumo de alimentos y nutrientes en España en el período 1940-1988. Análisis de su consistencia con la dieta mediterránea. *Med Clin (Barc)* 1996;106:161-8.
  280. Rodríguez Artalejo F, Graciani MA, Banegas JR, Martín-Mo-

- reno JM, Sabaté J, Rey J. El consumo de alimentos y nutrientes en España en el período 1940-1980 (y II). Un estudio comparativo de las principales fuentes de información sobre consumo alimentario. *Med Clin (Barc)* 1996;107:446-52.
281. Moreiras O, Carbajal A, Campo M. Tendencias de los hábitos alimentarios y estado nutricional en España. Resultados de las encuestas de presupuestos familiares (1964-1991). En: Serra-Majem L, Aranceta J, Mataix J, editores. Documento de consenso. Guías alimentarias para la población española. Barcelona: SG editores, 1995; p. 104-17.
282. Arija V, Salas Salvadó J, Fernández-Ballart J, Cucó G, Martí-Henneberg C. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus (VIII). Evolución de la ingestión de energía y nutrientes entre 1983 y 1993. *Med Clin (Barc)* 1996;106:45-50.
283. Serra Majem L, Ribas L, García Closas R, Ramón JM, Salvador G, Farran A, et al. Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana (1992-93). Llibre blanc. Avaluació dels hàbits alimentaris, el consum d'aliments, energia i nutrients, i de l'estat nutricional mitjançant indicadors bioquímics i antropomètrics. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya, 1996.
284. Aranceta J, Pérez C, Marzana I, Eguileor I, González de Galdeano L, Sáez de Buruaga J. Encuesta nutricional de la Comunidad Autónoma Vasca. En: Serra-Majem LI, Aranceta J, Mataix J, editores. Documento de consenso. Guías alimentarias para la población española. Barcelona: SG editores, 1995; p. 47-65.
285. Encuesta de Nutrición de la Comunidad de Madrid. Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Documentos técnicos de salud pública n.º 18. Madrid: Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid, 1994.
286. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. La alimentación en España (1998). Madrid: MAPA, 1999.
287. Rubio MA, Babín F, López de Carrión R, Rueda A, Avellaneda A, Valor S, et al. Hábitos alimentarios en la población urbana de Madrid. Estudio EPCUM (I): estimación de energía y macronutrientes. *Endocrinol Nutr* 2000;47:205-10.
288. Rubio MA, Babín F, López de Carrión R, Rueda A, Avellaneda A, Valor S, et al. Hábitos alimentarios en la población urbana de Madrid. estudio EPCUM (II): consumo de alimentos. *Endocrinol Nutr* 2000;47:211-4.
289. Rubio MA, Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Ballesteros MD, Montoya MT, por el grupo DRECE. Estudio DRECE: Dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en España. Hábitos nutricionales en la población española. *Endocrinol Nutr* 2000;47:294-300.
290. Ballesteros MD, Rubio MA, Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Gerique JA, Gómez de la Cámara A, Pascual O, et al, y el DRECE-II group. Dietary habits and cardiovascular risk in the spanish population: the DRECE study (I). *Ann Nutr Metab* 2000;44:108-114.
291. Ballesteros MD, Rubio MA, Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Gerique JA. Evaluación de la calidad de la dieta española en el estudio DRECE: adecuación a las recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscler* 2001;13:97-102.
292. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. Documento de consenso. Control de la colesterolesmia en España, 2000. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12:125-52.
293. Serra-Majem L, Ribas L, Lloveras G, Salleras L. Changing patterns of fat consumption in Spain. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47(Suppl 1):13-20.
294. Serra L, Ribas L. Hábitos alimentarios y consumo de alimentos en España. Dieta mediterránea. En: Serra-Majem L, Aranceta Bartrina J, Mataix Verdú J, editores. Nutrición y salud pública: métodos, bases científicas y aplicaciones. Barcelona: Masson S.A., 1995; p. 303-10.
295. Pérez-Llamas F, López-Jiménez JA, Martín JF, Zamora S. Características de la grasa de algunos alimentos del grupo de las carnes y su relación con la salud. *Nutr Hosp* 1998;13:95-8.
296. Buege DR, Ingham BH, Hendersson DW, Watters SH, Borcherch LL, Crump PM, et al. A nationwide audit of the composition of pork and poultry cuts at retail. *J Food Comp Anal* 1998;11:249-61.
297. Sharma N, Gandemer G, Goutefongea R. Comparative lipid composition of porcine muscles at different anatomical locations. *Meat Sci* 1987;19:121-8.
298. Enser M, Hallet K, Hewitt B, Fursey AJ, Wood JD. Fatty acid content and composition of english beef, lamb and pork at retail. *Meat Sci* 1996;42:443-56.
299. Scott LW, Dunn JK, Pownall HJ, Brauchi DJ, Maman MC, Herd A, et al. Effects of beef and chicken consumption on plasma lipid levels in hypercholesterolemic men. *Arch Intern Med* 1994;154:1261-7.
300. Davidson MH, Hunninghake D, Maki KC, Kwiterovich PO, Kafonek S. Comparison of the effects of lean red meat vs lean white meat on serum lipid levels among free-living persons with hypercholesterolemia: a long-term randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999;159:1331-8.
301. Rubio MA, Cabrero L, Romeo S, Montoya MT, Gómez-Gerique JA, Carretero R, et al. Estudio comparativo aleatorio y cruzado entre el consumo de carne magra de cerdo vs ternera en el perfil lipídico en sujetos sanos. *Endocrinología* 2000;47(Suppl 1):A80.
302. Simopoulos AP, Leaf A, Salen N Jr. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab* 1999;43:127-30.
303. Sugano M, Hirahara F. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):189-96.
304. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):179-88.
305. Sanders TAB. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):176-8.
306. Carbajal A, Cuadrado C, Núñez C, Beltrán B, Toledano G, Moreiras O. Estudio TRANSFAIR (II). Ingesta de ácidos grasos -cis y trans- con la dieta total en España. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12:256-62.
307. Boatella J, Rafecas M, Codony R. Isomeric trans fatty acids in the spanish diet and their relationship with changes in fat intake patterns. *Eur J Clin Nutr* 1993;47(Suppl):62-5.
308. Gey KG. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991;53(Suppl):326-34.
309. Kohlmeier L. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study. *Am J Epidemiol* 1997;146:618-26.
310. Steinberg D. Is there a potential therapeutic role for vitamin E or other antioxidants in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 2000;11:603-7.
311. Jialal I, Traber M, Devaraj S. Is there a vitamin E paradox? *Curr Opin Lipidol* 2001;12:49-53.
312. Graham IM, O'Callaghan P. The role of folic acid in the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11:577-87.
313. Christen WG, Ajan UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease. Causal or casual? *Arch Intern Med* 2000;160:422-34.
314. Croft KD. Antioxidant effects of plant phenolic compounds. En: Basu TK, Temple NJ, Garg ML, editores. Antioxidants in human health and disease. New York: CABI Publishing, 1999; p. 109-21.

315. Samman S, Lyons Wall PM, Farmakalidis E. Flavonoids and other phytochemicals in relation to coronary heart disease. En: Basu TK, Temple NJ, Garg ML, editores. Antioxidants in human health and disease. New York: CABI Publishing, 1999; p. 175-87.
316. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:41-8.
317. Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* 1997;17:353-81.
318. Serra Majem L, Ribas L, Tresserras R, Ngo J, Salleras LL. How could changes in diet explain changes in coronary heart disease mortality in Spain? The spanish paradox. *Am J Clin Nutr* 1995;61(Suppl):1351-9.
319. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willet WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:912-21.
320. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3-9.
321. Hipócrates. Aforismos. Barcelona: Editorial Alta Fulla, 1986.

## Dieta y su Implicación en la Carcinogénesis Humana

Flores-Balcázar, C.<sup>1</sup>,  
Rosales-Pérez, S.<sup>2</sup>,  
Caro-Sánchez, CHS.<sup>3</sup>,  
Gallardo-Alvarado, L.<sup>4</sup>,  
Gordillo-Bastidas, Daniela.<sup>5</sup>

### Resumen

El cáncer es una enfermedad multigénica causada por la perturbación de múltiples vías de señalización y alteración de productos génicos que han sido ligados a la inflamación. Es evidente también que el estilo de vida, el tabaquismo, alcoholismo, hábitos dietéticos, contaminación ambiental, radiación e infecciones pueden causar inflamación crónica y llevar a la tumorigénesis. Los nutraceuticos que son compuestos derivados de frutas, vegetales, especias y cereales han generado un área amplia de investigación para el desarrollo de blancos moleculares que ayuden a la reparación de vías metabólicas alteradas en las células tumorales.

**Palabras Clave:** Nutriente, Carcinógeno, Carcinogénesis, Cáncer

- 1 Departamento de Hemato-Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- 2 Servicio de Oncología Radioterápica del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- 3 Servicio de Patología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología
- 4 Servicio de Genética Médica del Instituto Nacional de Cancerología
- 5 Director de Carrera en Nutrición y Bienestar Integral. Tecnológico de Monterrey, Campus Guadalajara.

**Correspondencia:** Flores-Balcázar, C.

 [chrisaydee@hotmail.com](mailto:chrisaydee@hotmail.com)

### Introducción

Aunque todavía no es posible proveer un porcentaje exacto del riesgo de cáncer asociado a componentes dietéticos, se ha estimado que hasta un 35% de las muertes por esta enfermedad pudiera estar relacionado a la dieta (1). Los regímenes dietéticos compuestos por frutas, vegetales y especias proporcionan un beneficio sustancial a la salud en términos de prevención de cáncer y tratamiento del mismo suprimiendo procesos inflamatorios que llevan a la transformación, hiperproliferación y la iniciación de carcinogénesis. Sin embargo se desconoce cuál de todos estos componentes es el responsable directo de los efectos anticancerígenos y el mecanismo por el cual se suprime este proceso.

### Iniciadores de Carcinogénesis en Humanos encontrados en Alimentos

#### Aflatoxinas

Son producidas por hongos, específicamente *Aspergillus* sp, que son ubicuos en el suelo de todas las regiones excepto las regiones del Ártico y Antártida. Los niveles de contaminación de los granos, semillas, nueces y vegetales dependen de la temperatura, humedad y condiciones de almacenamiento y son

mayores en climas calientes y húmedos que en zonas frías y secas (2). La aflatoxina B1 (AFB1) es carcinógeno para el hígado de varias especies, su mecanismo de acción involucra la activación del citocromo P450 (CYP) 3A4 del hígado humano a AFB1 exo 8,9-epóxido, que se une covalentemente a la posición N7 de la guanina. El aducto resultante 8,9-dihidro-8-7(N7-guanil)-9-hidroxi AFB1 puede estabilizarse por la apertura del anillo de imidazol para producir formamidopirimidina (2), con una mutación característica en el codón 249 de p53 (AGGAAGT) detectada en tumores hepáticos humanos. La exposición de los hepatocitos humanos a la AFB1 in vitro produce la misma mutación de p53 que ocasiona la inhibición de la apoptosis y sinergismo del crecimiento celular (3).

#### Aminas Aromáticas Heterocíclicas (AAHs)

La 2-amino-3-metilimidazol [4,5-f]quinolina (IQ) y 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol [4,5-b] piridina (PhIP) representan los compuestos IQ y no IQ que se forman por calentamiento de las mezclas conteniendo creatina, aminoácidos, azúcares y proteínas respectivamente (4). Éste tipo de aminas, especialmente el PhIP son encontradas en carne y pescado asados o carnes cocinadas por tiempos prolongados. Aunque el hígado es el blanco preferencial para formación de tumores, el PhIP induce cánceres de mama, colon y próstata en ratas.

La activación metabólica de las AAHs procede por la hidroxilación del grupo amino catalizada por la vía CYP1A2, esterificación de los derivados Nhidroxi por enzimas de fase II y disociación de los ésteres a iones nitrenio reactivos al DNA. Estos iones afectan primariamente el átomo C8 de la guanina por medio de modificación covalente del DNA evidenciado por el aducto formado con un derivado electrófilo de PhIP. Los tumores inducidos por las AAHs en roedores contienen mutaciones en los genes asociados al cáncer incluyendo H-ras, K-ras, p53, APC y B-cateninas.

### Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAPs)

Son el producto de la combustión incompleta de la materia orgánica. Las mayores fuentes de exposición humana a los HAPs consisten en depósitos de partículas contenedoras de HAP de aire contaminado en agua y plantas y carne de pescado o res. Entre los HAPs, el B[a]P se sospecha como carcinógeno humano ya que este aducto es promutagénico y se acumula en los tejidos de animales, fumadores y humanos ocupacionalmente expuestos (5).

### N-Nitrosaminas

Exhiben selectividad tumoral dependiendo de la estructura de la nitrosamina y de las especies empleadas. La N-nitrosodimetilamina (NDMA) y N-nitrosopirrolidina (NPYR) son especialmente prevalentes en carnes marinadas, quesos, embutidos y cervezas. Las N-nitrosaminas pueden formarse también en el ambiente ácido del estómago a partir del nitrito de sodio utilizado como aditivo para la comida, aumentando el riesgo de cáncer gástrico y esofágico en humanos. Las N-nitrosaminas se activan metabólicamente por  $\alpha$ -hidroxilación catalizada por citocromo P450 a intermediarios inestables que se descomponen espontáneamente a especies alquilantes electrofílicas al DNA. Aunque el mayor aducto del DNA formado a partir del NDMA es la N7-metil-2-desoxiguanosina, O6-metil-2 desoxiguanosina (O6-Me-dG) producido inicialmente en menores cantidades es un aducto mutagénico que causa mutaciones de transición GCAAT. Este aducto es importante para la iniciación de hepatocarcinoma (6).

## Promotores de Carcinogénesis en Humanos Encontrados en la Dieta

### Hidrocarburos Aromáticos Halogenados (HAHs)

En este grupo se incluye a los bifenilos policlorinados, dibenzo-p-dioxinas y dibenzofuranos y son reconocidos como carcinógenos no genotóxicos que actúan como promotores tumorales. Aunque los promotores tumorales no tienen actividad carcinogénica por sí mismos, pueden potenciar los efectos de los carcinógenos genotóxicos por diferentes mecanismos que alteran la expresión génica. Un compuesto prototipo de esta clase, 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-pdioxina (TCDD), se designa como "carcinógeno del grupo I" (carcinógeno con suficiente evidencia de carcinogenicidad en humanos) basado en su carcinogenicidad multisitio en modelos animales y evidencia epidemiológica de trabajadores ocupacionalmente expuestos (7).

## Alteraciones Metabólicas Conocidas de las Células Tumorales

### Cambio de Respiración Mitocondrial por Glucólisis

El cambio preferencial de fosforilación oxidativa a glucólisis aeróbica representa el proceso metabólico más discutido e investigado de las células tumorales y fue descrito por Otto Warburg en los años 20's. En algunas circunstancias los tejidos tumorales utilizan la respiración mitocondrial para producir ATP (8), y en otras ocasiones las células tumorales se ven forzadas a reactivar la producción de energía mitocondrial (9). Estas observaciones claramente muestran que las mitocondrias generalmente son funcionales en las células tumorales y apoyan la hipótesis de la propensión de las células tumorales a exacerbar la vía glucolítica, disminuyendo la fosforilación oxidativa. Teóricamente, las alteraciones metabólicas proveen múltiples beneficios a las células tumorales que necesitan satisfacer una continua demanda de precursores macromoleculares para mantener su alta tasa de proliferación. La reducción de la respiración mitocondrial previene una degradación completa de la glucosa a dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y agua y ocasiona la acumulación de precursores utilizados por las vías de síntesis que producen aminoácidos, nucleótidos y lípidos, por consecuencia esta alteración metabólica inevitablemente proporciona sustratos para estas vías anabólicas. Segundo, las células tumorales experimentan una reducción moderada a severa de la tensión de oxígeno, y el hecho de explotar preferentemente la glucólisis para producir energía en esta situación es un ejemplo de adaptación.

La sobreexpresión o estabilización del Factor Inducible de Hipoxia (HIF) en respuesta a condiciones de baja tensión de oxígeno promueve el metabolismo glucolítico al inducir la transcripción de transportadores de glucosa y numerosas enzimas glucolíticas clave (10). Los transportadores de glucosa o enzimas clave como la Hexoquinasa II (HKII), gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), lactato deshidrogenasa (DHL) y la isoforma M2 de la piruvato cinasa (PKM2) también se encuentran suprarreguladas en las células tumorales (11,12).

La hiperproducción de lactato juega un papel importante en dos aspectos: Por un lado activa la vía glucolítica asegurando la regeneración de nicotinamida adenosina difosfato (NAD<sup>+</sup>) y como parte del mecanismo regulatorio de retroalimentación, y por otro lado se secreta fuera de las células donde promueve la angiogénesis y diseminación de las células tumorales desde su sitio primario. Existe un control mutuo entre la producción de lactato y la síntesis de factores proangiogénicos. Además, las condiciones ácidas desestabilizan el comportamiento del sistema inmune que contribuye a la invasión tumoral. La secreción de lactato además impide la función de las células inmunes específicas (incluyendo linfocitos T citotóxicos) y producción de citosinas (12). Más aún, promueve la motilidad celular al controlar el nivel de expresión de los constituyentes de la matriz (13,14).

Más recientemente, se describieron otros mecanismos poco convencionales relacionados con el piruvato, producto final de la glucólisis que se convierte de forma masiva a lactato en las células

tumorales en vez de transportarse a la mitocondria para iniciar el metabolismo mitocondrial. El transportador de membrana plasmática SLC5A8 se ha visto infraregulado en diferentes líneas celulares de cáncer (15,16). Su silenciamiento ocurre en etapas muy tempranas de la carcinogénesis y la restauración de su expresión dispara la muerte celular (17).

### Metabolismo de la Glutamina

Además de la glucosa, las células tumorales frecuentemente se auxilian del metabolismo de la glutamina. Este aminoácido es captado por transportadores específicos y dirigido a las mitocondrias donde es convertido en glutamato por una glutaminasa mitocondrial. Posteriormente el glutamato proporciona sustrato al Ciclo del Ácido Tricarboxílico (ATC), para su conversión a  $\alpha$ -cetoglutarato en una reacción catalizada por la glutamato deshidrogenasa (GDH). Los sustratos excedentes del ciclo del ACT se encuentran disponibles en el citosol donde se vuelven precursores de varias vías anabólicas que llevan a la biosíntesis de lípidos, otros aminoácidos y nucleótidos.

Además de este papel en vías anabólicas, el metabolismo de la glutamina puede también promover la acumulación de lactato (vía formación de lactato) exacerbando la glucólisis y la generación de Nicotinamida Adenina Dinucleotido fosfatoxidasa (NAPDH) o glutaminólisis, funcionando como buffer potencial del estrés oxidativo en el interior de las células. Algunos tipos específicos de cáncer como el glioblastoma desarrollan un metabolismo elevado de la glutamina, que va más allá de la demanda real de nitrógeno, sugiriendo que el consumo de glutamina en las células tumorales puede representar una fuente rápida de carbono para reponer varias vías biosintéticas (18). Este uso preferencial de glutamina puede ser promovido por otros factores en quienes el nivel de expresión está alterado en las células tumorales, por ejemplo el factor relacionado al NFE2 (NRF2) (19). Todas estas observaciones pueden implicar que las células tumorales pueden volverse adictas al metabolismo de la glutamina para mantener su alta tasa de proliferación.

### Metabolismo de los Lípidos

Existe cada vez mayor evidencia de la alteración en la homeostasis de los lípidos al favorecerse el fenotipo de la célula tumoral. El patrón de alteraciones descritas sugiere que los lípidos tienen un papel preponderante en la carcinogénesis y que varias enzimas y factores de transcripción que controlan la lipogénesis y la homeostasis lipídica se sobre expresan en el cáncer, estas alteraciones fueron inicialmente identificadas en neoplasias dependientes de hormonas como los cánceres de mama y próstata (20,21), confirmando la relevancia de las vías dependientes de hormonas esteroideas en el metabolismo alterado de los lípidos. Estos ambientes celulares han permitido identificar vías moduladoras adicionales incluyendo la vía de la Fosfatidilinositol 3 kinasa dependiente de la Proteína Cinasa activada por mitógenos (MAPK) (22), H-ras y la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) (23,24).

En adición, un factor de transcripción relacionado con los lípidos, la proteína de unión reguladora de esteroles (SREBP) cuyos genes blanco promueven la agresividad tumoral se encuentran suprarreguladas en el cáncer. Así mismo, la síntesis de novo

de ácidos grasos se mantiene y varias enzimas lipogénicas se encuentran típicamente suprarreguladas. El aumento consecuente en la lipidogénesis confiere la ventaja de exacerbar actividades anabólicas adicionales que permiten el crecimiento celular. Las enzimas ATP-citrato liasa (ACL), acetil-CoA carboxilasa (ACC) y la ácido graso sintasa (FAS) frecuentemente se sobre expresan en las células tumorales (25).

Además de lo anterior, las células tumorales muestran una síntesis preferencial de los fosfolípidos (pej. ácido lisofosfatídico) en lugar de triglicéridos (26). Ésta diversidad biosintética de precursores lipídicos lleva a la acumulación de mensajeros lipídicos que regulan un número de eventos de señalización que promueven el crecimiento de la célula tumoral, supervivencia y migración a otros tejidos. La acumulación de prostaglandinas (pej. prostaglandina E) fortalece el papel procarcinogénico que juegan los eventos de señalización proinflamatorios durante la carcinogénesis (27,28).

### Sistemas Enzimáticos Involucrados en el Metabolismo de los Carcinógenos

Los organismos están expuestos a un gran número de xenobióticos (compuestos que son extraños para el organismo pero pueden ser metabolizados) que penetran a través de la piel y la respiración. Adicionalmente, existen sustancias específicas liberadas al organismo a través del tracto gastrointestinal. Estos incluyen drogas, constituyentes naturales de la comida y contaminantes químicos de la comida y agua potable. Los organismos depuran estas sustancias que son usualmente lipofílicas por medio de sistemas de biotransformación enzimática que defienden al cuerpo de la acción tóxica de los xenobióticos.

La excreción de los xenobióticos es el medio más simple de detoxificación, sin embargo este proceso aplica en caso de compuestos relativamente polares y electrofílicos capaces de atravesar al riñón. Sin embargo, los xenobióticos lipofílicos deben someterse a algún tipo de biotransformación para convertirse en una sustancia relativamente hidrofílica. Los sistemas de enzimas de biotransformación comprenden enzimas de fase I y fase II. En la fase I, un xenobiótico se somete a transformación involucrando la oxidación, reducción o hidrólisis. A menudo un grupo hidroxilo se introduce a la molécula lipofílica dando como resultado a una molécula más polar y un producto más reactivo en comparación con el producto padre.

En la fase II, un xenobiótico o su metabolito de fase I se somete a conjugación con una molécula endógena facilitadora. Ésta fase II puede dividirse en conjugación de electrófilos y catalizada por ejemplo por las glutatión-S-transferasas, y conjugaciones de nucleófilos catalizada entre otras por glucoronil transferasas. Es cada vez más obvio que el transporte de xenobióticos y sus metabolitos fuera de la célula puede también ser un determinante crucial de su efecto final en un organismo viviente. Estos procesos de transporte se refieren algunas veces como fase III y se consideran una línea suplementaria de la protección del organismo en contra de la acción tóxica de los xenobióticos (29). El metabolismo es un paso crucial en la carcinogénesis química porque la mayoría de los carcinógenos requieren de una activación

metabólica para poder ejercer sus efectos biológicos, además de que también juega un papel importante en la detoxificación de los metabolitos reactivos.

Los estudios existentes sobre las enzimas que catabolizan las transformaciones metabólicas de los xenobióticos fueron iniciados por Omura y Sato cuando se descubrió la enzima pigmentada en los microsomas hepáticos llamada citocromo P450. Desde entonces, el citocromo P450 fue reconocido como oxidasa terminal en la cadena de transporte de electrones de los microsomas.

El grupo de las proteínas P450 representa las enzimas de las transformaciones de los xenobióticos fase I asociados con la activación de los xenobióticos. La fase II del metabolismo involucra la detoxificación de los xenobióticos o sus metabolitos reactivos por conjugación de sustratos endógenos. Los mediadores típicos de la detoxificación de los carcinógenos de fase II son las enzimas glucoroniltransferasa (GUT), glutatión-S-transferasa (GST), epóxido hidrolasas (EH), sulfotransferasas (SULT) y N-acetiltransferasas (NAT) (29).

## Conclusión

La dieta y los factores nutricionales constituyen una de las

múltiples causas de la carcinogénesis, estos procesos se han descrito en múltiples fases (iniciación, promoción, progresión, invasión y metástasis) y están influenciados por varios factores. Para su conocimiento, los mutágenos de los alimentos se han dividido de acuerdo a su mecanismo de acción en genotóxicos y no genotóxicos. La vía genotóxica trabaja a nivel del DNA causando daño del mismo. La vía no genotóxica actúa mediante promotores como la inflamación, inmunosupresión, producción de radicales libres, entre otros. Recientemente se ha dado interés a las alteraciones específicas en el metabolismo de las células tumorales siendo ésta área muy prometedora para la creación de nuevas estrategias antitumorales. En este capítulo se ha resaltado, que muchas de estas modificaciones toman lugar en etapas muy tempranas de la carcinogénesis e incluso en etapas preneoplásicas. Sin embargo el tratamiento específico de estas alteraciones puede ser un arma poderosa con propósitos de quimioprevención. La identificación de vías clave en el metabolismo tumoral en términos de expresión o actividad de las moléculas involucradas es una fuente vasta de investigación para blancos moleculares. A pesar de todas estas consideraciones el número efectivo de agentes bajo investigación todavía es bajo y todavía están en estudios preclínicos.

## Referencias

- 1 Sugimura, T. Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis* 2000; 21: 387-395.
- 2 Smela, ME., Currier, SS., Bailey, EA., Essigmann, JM. The chemistry and biology of aflatoxin B(1): from mutational spectrometry to carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2001; 22: 535-545.
- 3 Hsu, IC., Metcalf, RA., Sun, T., Welsh, JA., Wang, NJ., et al. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991; 350: 427-428.
- 4 Schut, HA., Snyderwine, E.G., DNA adducts of heterocyclic amine food mutagens: implications for mutagenesis and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1999; 20: 353-368.
- 5 Rojas, M., Cascorbi, I., Alexandrov, K., Kriek, E., Auburtin, G., et al. Modulation of benzo[a]pyrene diol-epoxide-DNA adduct levels in human white blood cells by CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 polymorphism. *Carcinogenesis* 2000; 21: 35-41.
- 6 Swenberg, JA., Hoel, DG., Magee, P. N. Mechanistic and statistical insight into the large carcinogenesis bioassays on N-nitrosodiethylamine and N-nitrosodimethylamine. *Cancer Res* 1991; 51: 6409-6414.
- 7 Poland, A., Knutson, J. C. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22: 517-554.
- 8 Mazurek, S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 969-980.
- 9 Fantin, VR., St-Pierre, J., Leder, P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell* 2006; 9: 425-434.
- 10 Semenza, GL. Regulation of metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011; 76: 347-353.
- 11 Christofk, HR., Vander Heiden, M. G., Harris, M. H., Ramanathan, A., Gerszten, R. E., et al. (2008) The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature* 452: 230-233.
- 12 Diaz-Ruiz, R., Rigoulet, M., Devin, A. The Warburg and Crabtree effects: On the origin of cancer cell energy metabolism and of yeast glucose repression. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1807: 568-576.
- 13 Fischer, K., Hoffmann, P., Voelkl, S., Meidenbauer, N., Ammer, J., et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 2007; 109: 3812-3819.
- 14 Swietach, P., Vaughan-Jones, RD., Harris, A. L. Regulation of tumor pH and the role of carbonic anhydrase 9. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 299-310.
- 15 Baumann, F., Leukel, P., Doerfelt, A., Beier, CP., Dettmer, K., et al. Lactate promotes glioma migration by TGF-beta2-dependent regulation of matrix metalloproteinase-2. *Neuro Oncol* 2009; 11: 368-380.
- 16 Park, J.Y., Zheng, W., Kim, D., Cheng, J. Q., Kumar, N., et al. (2007) Candidate tumor suppressor gene SLC5A8 is frequently down-regulated by promoter hypermethylation in prostate tumor. *Cancer Detect Prev* 31: 359-365.
- 17 Helm, J., Coppola, D., Ganapathy, V., Lloyd, M., Centeno, BA., et al. SLC5A8 nuclear translocation and loss of expression are associated with poor outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2012; 41: 904-909.
- 18 Thangaraju, M., Gopal, E., Martin, PM., Ananth, S., Smith, SB., et al. SLC5A8 triggers tumor cell apoptosis through pyruvate-dependent inhibition of histone deacetylases. *Cancer Res* 2006; 66: 11560-11564.
- 19 De Berardinis, R. J., Mancuso, A., Daikhin, E. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104: 19345-19350.
- 20 Mitsuishi, Y., Taguchi, K., Kawatani, Y., Shibata, T., Nukiwa, T., et al. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. *Cancer Cell* 2012; 22: 66-79.
- 21 Chabos, D., Chambon, M., Ailhaud, G., Rochefort, H. Fatty acid synthetase and its mRNA are induced by progestins in breast cancer cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 9923-9926.
- 22 Swinnen, JV., Esquenet, M., Goossens, K., Heyns, W., Verhoeven, G. Androgens stimulate fatty acid synthase in the human prostate cancer cell line LNCaP. *Cancer Res* 1997; 57: 1086-1090.
- 23 Li N1., Bu X., Tian X., Wu P., Yang L., et al. Fatty acid synthase regulates proliferation and migration of colorectal cancer cells via HER2-PI3K/Akt signaling pathway. *Nutr Cancer* 2012; 64: 864-870.
- 24 Luo, Z., Zang, M., Guo, W. AMPK as a metabolic tumor suppressor: control of metabolism and cell growth. *Future Oncol* 2010; 6: 457-470.
- 25 Shao, W., Espenshade PJ. Expanding roles for SREBP in metabolism. *Cell Metab* 2012; 16: 414-419.
- 26 Deberardinis, RJ., Sayed, N., Ditsworth, D., Thompson, C. B. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18: 54-61.
- 27 Kuhajda, FP. Fatty acid synthase and cancer: new application of an old pathway. *Cancer Res* 2006; 66: 5977-5980.
- 28 Mills, GB., Moolenaar, W. H. The emerging role of lysophosphatidic acid in cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 582-591.
- 29 Cerella, C., Radogna, F., Dicato, M., Diederich, M. Natural compounds as regulators of the cancer cell metabolism. *Int J Cell Biol* 2013; 2013: 639401.

# La alimentación en la génesis y prevención del cáncer

**C. Pérez Rodrigo**

Unidad de Nutrición Comunitaria. Subárea Municipal de Salud Pública. Excmo. Ayuntamiento de Bilbao

En España la mortalidad por cáncer representa el 28% de todas las defunciones<sup>1</sup>. Los datos disponibles en la actualidad sugieren que aspectos relacionados con la dieta causan alrededor de la tercera parte de todas las muertes por cáncer<sup>2</sup>. Se estima que el 30-40% de todos los tumores en los hombres y hasta el 60% en las mujeres están relacionados con la alimentación en los países desarrollados, de manera que la dieta es la segunda causa prevenible de cáncer, sólo después del tabaco<sup>3,4</sup>.

Por tanto, delimitar los efectos de la dieta sobre el riesgo de cáncer es de gran trascendencia en Salud Pública. Sin embargo, hasta hoy las investigaciones sólo han podido poner en evidencia algunos efectos claros y quedan aún por resolver grandes áreas de incertidumbre.

Es evidente que si bien la predisposición genética es variable, los factores medioambientales son claves en el desarrollo del cáncer. Estos factores actúan sobre la susceptibilidad individual, hereditaria y adquirida. Las dos formas más importantes de reducir el riesgo de cáncer consisten en evitar los agentes que lo producen, entre los cuales el tabaco es el más importante, y el consumo habitual de una dieta rica en alimentos con potencial protector frente al cáncer.

Las recomendaciones alimentarias, junto con la práctica habitual de actividad física y el mantenimiento de un índice de masa corporal adecuado, con el tiempo, podrían contribuir a reducir la incidencia de cáncer entre el 30 y 40%, especialmente de mama (mujer postmenopáusica), endometrio, colon, riñón y esófago<sup>3,4</sup>. Utilizando las tasas actuales, estas medidas supondrían la prevención de en-

tre tres y cuatro millones de casos anuales en el mundo<sup>5</sup>. Así lo reconoció la LVII Asamblea Mundial de Salud celebrada el 22 de mayo de 2004, en la que se acordó respaldar la estrategia global de la Organización Mundial de la Salud sobre dieta, actividad física y salud, llamando a los Estados Miembros a adoptar las medidas necesarias para su desarrollo<sup>6</sup>.

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FACTORES NUTRICIONALES

La modificación del riesgo a través de los factores nutricionales puede producirse en distintos estadios del proceso de aparición del cáncer; contribuyendo a reducir los efectos de los carcinógenos medioambientales, lesionando directa o indirectamente el ADN, o bien favoreciendo o inhibiendo el desarrollo de la neoplasia.

Aunque se han identificado diversos carcinógenos en alimentos y bebidas, su contribución al impacto global en el riesgo de cáncer parece ser limitada<sup>7,8</sup>. La forma de conservación y/o de preparación de los alimentos favorece la formación de compuestos con acción carcinógena o bien son vehículo de residuos pesticidas, agentes organoclorados o compuestos químicos con potencial efecto cancerígeno (tabla 1).

Se han planteado varias hipótesis sobre los mecanismos a través de los cuales diferentes elementos de la dieta, nutrientes y no nutrientes, podrían estar implicados en los procesos de carcinogénesis, aunque no se ha podido confirmar definitivamente en ningún caso<sup>3,9</sup>.

Tabla I  
Principales agentes carcinógenos vehiculizados en los alimentos, localización de tumor asociada y grado de evidencia disponible

Exposición	Compuesto	Clasificación IARC	Localización asociada Grado de evidencia			
			Suficiente	Probable	Posible	Insuficiente
<b>Conservación:</b> Curados, ahumados, salazón Estilo cantonés	Compuestos N-nitroso	2 A		Estómago	Esófago Cerebro	
	NDMA NDEA NDMA?	1	Nasofaringe		Colon, recto	
<b>Cocción</b> Carne, pescado ↑ temperatura	Hidrocarburos	2 A		Estómago	Colon recto	Vejiga
	aromáticos policíclicos	2 A				
	Aminas heterocíclicas	2 B		Colon recto	Estómago	
<b>Contaminantes químicos</b> Grasa de carne, pescado	TCDD	1		Linfoma Leucemia Sarcoma	Pulmón	
	PCB	2 A			Mama Páncreas	
	Pesticidas organoclorados	2 B			Páncreas Linfoma no Hodgkin	Mama

Fuente: Agudo A, González CA. *Med Clin (Barc)* 2002; 119 (15): 579-589.

Los carotenoides podrían intervenir en los procesos tumorales actuando como inmunomoduladores<sup>10</sup>. No obstante, estudios recientes de gran importancia por su duración, diseño y tamaño muestral ponen en duda la utilidad de la suplementación de estos nutrientes<sup>11</sup>.

Desde hace tiempo se postula la existencia de diversos nutrientes y elementos "no nutrientes" vehiculizados en los alimentos que actúan como promotores o inhibidores de los procesos cancerosos<sup>12,13</sup>. Por ejemplo, las frutas y verduras contienen vitaminas, selenio, fibra y otras sustancias fitoquímicas que han demostrado propiedades antioxidantes y anticarcinogénicas en experimentos de laboratorio. Algunos de estos nutrientes, como la vitamina E, los carotenos, la vitamina C y otros elementos llamados "no nutrientes" –los flavonoides, los terpenos, la clorofila, etc.– tienen funciones de protección contra la formación de radicales libres<sup>14</sup>.

## ESTUDIO DE LA RELACIÓN DIETA-CÁNCER

La evidencia científica más sólida de que aspectos de la alimentación y nutrición modifican el ries-

go de cáncer se desprende de la combinación de distintos tipos de investigaciones epidemiológicas, respaldadas por hallazgos experimentales y por la identificación de vías biológicas plausibles.

Los estudios sobre los efectos de la dieta presentan dificultades metodológicas, ya que los alimentos que ingerimos contienen sustancias cuyos efectos desconocemos y además sus componentes sufren interacciones entre sí o con otros factores (ambientales o genéticos)<sup>15</sup>. Pese a ello, los indicios de que existen nexos causales entre la alimentación, la nutrición y el cáncer son suficientes para establecer sobre esta base recomendaciones dirigidas tanto a los responsables de las políticas como a la población general.

### *Comparaciones internacionales, migraciones y tendencias temporales*

El análisis comparativo de los patrones de ingesta y la distribución de las causas de mortalidad en diferentes países y regiones ha servido para plantear numerosas hipótesis en la investigación de la relación dieta-cáncer. Se ha visto que las tasas de cán-

cer en grupos de población que emigran hacia otros países se modifican, o cambian en un mismo país a lo largo del tiempo<sup>3,9,11</sup>. Por ejemplo, la tasa de cáncer de colon y recto entre la población japonesa ha aumentado entre los que han emigrado a EE.UU. y más recientemente también como consecuencia de los cambios experimentados en la dieta japonesa, adoptando patrones de consumo de estilo occidental. Sin embargo, algunas de las hipótesis planteadas a partir de estudios ecológicos no se han podido comprobar en otros estudios, aunque sí sostienen que la dieta es un importante factor de riesgo para muchos tipos de cáncer que son frecuentes.

### *Estudios de casos y controles*

Se han llevado a cabo cientos de estudios que comparan los hábitos alimentarios de pacientes con cáncer antes de ser diagnosticados con los de personas sin cáncer. Este tipo de estudios son muy interesantes para investigar los posibles efectos de la dieta, pero sin embargo presentan sesgos de memoria y de selección que limitan su utilidad para poder establecer asociaciones moderadas<sup>11</sup>. Una buena parte de la evidencia disponible procede de este tipo de investigaciones.

### *Estudios prospectivos*

En los estudios prospectivos el análisis de la ingesta se realiza al comienzo del estudio y posteriormente se realiza un seguimiento, además de registrar la incidencia de cáncer. Con este diseño se elimina el sesgo de memoria y de selección que comentábamos en los estudios de casos y controles, aunque sin embargo deben tenerse en cuenta otros posibles errores, como errores de medida o factores de confusión al interpretar los resultados.

Los grandes estudios prospectivos permiten establecer la existencia de posibles asociaciones entre la ingesta dietética referida y el riesgo de cáncer en la población estudiada. Los cuestionarios de análisis de la ingesta que se utilizan en estos estudios se han validado en muchas ocasiones. Permiten realizar estimaciones con una precisión moderada y detectar asociaciones entre la dieta y el riesgo de enfermedad. Sin embargo, a veces el error de medición puede ser de magnitud suficiente para difuminar algunas aso-

ciaciones potenciales. Además, con frecuencia existen fuertes correlaciones entre distintos alimentos y nutrientes, con lo que resulta difícil atribuir el riesgo a la asociación con factores dietéticos concretos<sup>3,11</sup>.

El consumo de tabaco y la actividad física son algunos factores de riesgo que se asocian con los hábitos alimentarios. Es importante realizar los ajustes estadísticos necesarios para controlar estos potenciales factores de confusión al analizar la posibilidad de asociación entre factores de la dieta y el riesgo de cáncer.

### *Ensayos aleatorios controlados*

Los ensayos aleatorios controlados eliminan tanto los sesgos como los factores de confusión que pueden afectar a los estudios de observación, lo que permite interpretar los resultados en términos de causa y efecto con fiabilidad. No obstante, los ensayos aleatorios controlados en el estudio de la relación dieta-cáncer presentan la dificultad especial de aleatorización a nivel de alimentos y, por otro lado, solo se puede analizar un número pequeño de nutrientes en cada ensayo<sup>3,11</sup>. Hasta ahora el número de ensayos randomizados controlados es reducido. Sus resultados son importantes, aunque es posible que a pesar de que no se detecten efectos, tal vez se hubieran detectado a dosis diferentes, en una época diferente de la vida o si la duración del ensayo hubiera sido más larga. También debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de este tipo de estudios que los efectos de un componente de la dieta sobre el riesgo de cáncer puede variar en función de las características de la población estudiada. Este tipo de diseño es más adecuado para comprobar los efectos protectores de micronutrientes específicos.

Las principales revisiones en las que se ha recopilado la evidencia disponible sobre la relación dieta-cáncer analizan los resultados de los diferentes tipos de estudios existentes antes de formular unas conclusiones. Se han establecido algunos criterios cualitativos para clasificar el grado de evidencia que sustenta la posible asociación. La tabla II muestra la clasificación del nivel de evidencia de acuerdo al grupo de trabajo establecido por la Fundación Mundial de Investigación del Cáncer y el Instituto Americano de Investigación del Cáncer<sup>3</sup> y el nivel de evidencia de acuerdo a la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer<sup>7</sup>.

Tabla II  
Estudio de la relación dieta-cáncer: Clasificación del nivel de la evidencia disponible

Grupo de estudio del World Cancer Research Fund (WCRF)		
• Para cada estudio		
Nivel	RR/OR	
Fuerte	>2,0 ó < 0,5	Significativa
Moderada	>2,0 ó < 0,5 1,5-2,0 0,5-0,75	No significativa Significativa
Débil	1,5-2,0 0,5-0,75 <1,5 ó >0,75	No significativa Significativa
• Como resumen		
Convincente	Asociación consistente. Número suficiente de estudios prospectivos; diferentes grupos plausibles. Evidencia de laboratorio	
Probable	Evidencia no consistente/ más estudios necesarios. Evidencia laboratorio	
Posible	Estudios en el mismo sentido. Escasos o limitados. Puede haber evidencia de laboratorio	
Insuficiente	Sólo unos pocos estudios, consistentes sólo indicativos. Necesarios más estudios	
Criterios de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC)		
1	Carcinógeno para el ser humano	
2 A	Probablemente carcinógeno	
2 B	Posiblemente carcinógeno	
3	No clasificable	
4	Probablemente no carcinógeno	

## EVIDENCIA EN LA RELACIÓN DIETA-CÁNCER

En la tabla III se resume la asociación entre elementos de la dieta, obesidad, actividad física y cáncer. Se expresa el nivel de evidencia disponible clasificado como convincente, probable o posible y su asociación con el riesgo de cáncer, bien como factor de riesgo o contribuyendo a su prevención.

### *Cáncer de cavidad oral, faringe y esófago*

En los países desarrollados, los principales factores de riesgo para este tipo de cáncer son el alcohol

y el tabaco. Hasta el 75% de estos tumores son atribuibles a estos dos factores<sup>3,4</sup>. El sobrepeso y la obesidad es un factor de riesgo establecido para el adenocarcinoma de esófago, pero no para el carcinoma de células escamosas. En los países en desarrollo se piensa que el 60% de estos tumores se deben al déficit de micronutrientes relacionado con una dieta pobre en frutas, verduras y productos animales<sup>4,11</sup>. Aunque no se dispone de evidencia concluyente, parece que las deficiencias de riboflavina, folatos, vitamina C y zinc pudieran ser importantes. El consumo de alimentos y bebidas a temperaturas muy altas aumenta el riesgo de estos tumores. Los resultados de ensayos de suplementación para la pre-

Tabla III  
Resumen de la evidencia disponible sobre la asociación entre elementos de la dieta,  
actividad física, obesidad y cáncer

Nivel de evidencia*	Reducen el riesgo	Aumentan el riesgo
<b>Convincente</b>	Actividad física (colon)	Sobrepeso y obesidad (esófago, colon y recto, mama en mujeres posmenopáusicas, endometrio y riñón) Alcohol (cavidad oral, faringe, laringe, esófago, hígado, mama) Aflatoxina (hígado) Pescado en salazón estilo chino (nasofaringe)
<b>Probable</b>	Frutas y verduras (cavidad oral, esófago, estómago, colon y recto) Actividad física (mama)	Carnes en conserva (colon y recto) Alimentos en salazón (estómago) Alimentos y bebidas muy calientes (cavidad oral, faringe, esófago)
<b>Posible/ Insuficiente</b>	Fibra Soja Pescado Ácidos grasos omega-3 Carotenoides Vitaminas B2, B6, B12, folatos, C, D y E Calcio, zinc y selenio Fitoquímicos (aliáceos, flavonoides, isoflavonas, lignanos..)	Grasas animales Aminas heterocíclicas Hidrocarburos policíclicos aromáticos Nitrosaminas

Fuente: WHO-FAO, 2003

\* **Convincente:** Estudios epidemiológicos con resultados concordantes (observacionales, aleatorizados, de casos y controles) de calidad suficiente. La asociación es plausible desde el punto de vista biológico. **Probable:** Estudios epidemiológicos con resultados concordantes, algunos con limitaciones o aportan resultados de signo contrario. La asociación es plausible desde el punto de vista biológico. **Posible:** La evidencia disponible procede sobre todo de estudios de casos y controles y estudios transversales. Son necesarios más estudios. **Insuficiente:** Evidencia basada sólo en pocos estudios que sugieren que puede haber una asociación. Son necesarios más estudios bien diseñados que avalen los indicios.

vención de este tipo de cánceres en la región de Linxian, en China, son prometedores, aunque no concluyentes.

### Cáncer de estómago

La infección por *Helicobacter pylori* es una causa no alimentaria de cáncer de estómago, pero su papel en la carcinogénesis podría ser modificada por

la dieta<sup>3,4</sup>. Los cambios en los hábitos alimentarios están implicados en la disminución de la incidencia y de la mortalidad por este tipo de cáncer en muchos países. Estudios de casos y controles sugieren un mayor riesgo con la ingesta elevada de alimentos conservados en salazón, especialmente carnes, y que el consumo de frutas y verduras tiene un efecto protector frente al cáncer de estómago. Sin embargo, los estudios prospectivos no ofrecen resultados concluyentes en este sentido<sup>11</sup>.

La revisión del WCRF-AICR estimaba que las dietas ricas en verduras y frutas, junto con el uso de la congelación o la refrigeración para conservar los alimentos perecederos, y un bajo consumo de sal y alimentos salados podría prevenir entre 66 y 75% de los casos de cáncer de estómago<sup>3</sup>.

Los ensayos de suplementación con micronutrientes en países en desarrollo ofrecen resultados alentadores, aunque no definitivos. Son necesarios más ensayos, especialmente para analizar el posible efecto de confusión de *Helicobacter pylori*<sup>11</sup>.

### Cáncer de colon y recto

La incidencia de cáncer de colon y recto es 10 veces mayor en los países desarrollados que en los países en desarrollo<sup>16</sup>. Se ha sugerido que los aspectos relacionados con la dieta podrían explicar hasta el 80% de las diferencias en las tasas de unos países a otros. El sobrepeso y la obesidad es el factor relacionado con la dieta más consolidado como factor de riesgo para el cáncer de colon<sup>17,18</sup>. El alcohol probablemente aumenta un poco el riesgo. La talla en la edad adulta, que se asocia con la adecuación nutricional durante la niñez y adolescencia, se asocia débilmente con un mayor riesgo y la actividad física presenta de manera consistente una asociación con un menor riesgo<sup>3,11</sup>. Sin embargo, todos estos factores en conjunto no explican la mayor parte de la gran variación existente en las tasas entre diferentes poblaciones. Se cree que algunos aspectos de la dieta occidental son factores determinantes del riesgo importantes.

Los estudios de correlación internacional muestran una fuerte conexión entre el consumo de carne y la mortalidad por cáncer colorrectal<sup>3,17</sup>. Entre los posibles mecanismos implicados que podrían explicar esta relación se ha mencionado la formación de hidrocarburos aromáticos y aminas heterocíclicas durante los procesos de cocinado a altas temperaturas. También se ha implicado los nitritos y otros compuestos contenidos en los alimentos ahumados y en productos cárnicos procesados y salados, que dan lugar a la formación de compuestos N-nitroso con acción carcinogénica<sup>3,4</sup>. Una revisión sistemática reciente concluía que el consumo de carnes conservadas se asociaba con un mayor riesgo de cáncer de colon, pero no el consumo de carnes frescas<sup>11,17</sup>. En la mayor parte de los estudios no se han encon-

trado asociaciones con el consumo de pollo o pescado. Los resultados no son concluyentes, pero parece que el consumo elevado de carnes rojas procesadas aumenta el riesgo.

Aunque no son definitivos los datos sobre qué nutrientes predisponen al cáncer de colon, parece claro que las dietas ricas en grasas —especialmente en grasas saturadas— y pobres en frutas y verduras configuran el perfil de mayor riesgo<sup>18</sup>. La práctica regular de actividad física reduce el riesgo de cáncer de colon y recto y es posible que una dieta rica en verduras pudiera reducirlo<sup>19-21</sup>. Las dietas ricas en fibras y almidones también podrían reducir el riesgo, mientras que las ricas en carnes y alcohol probablemente lo incrementen. Sin embargo, los resultados de grandes estudios prospectivos no son concluyentes en este sentido. Incluso en ensayos aleatorios de intervención no se ha observado disminución en la recurrencia de adenoma de colon con la suplementación con fibra, frutas y verduras durante tres o cuatro años<sup>11</sup>. Hasta el momento no se ha podido confirmar la hipótesis de que el consumo de frutas, verduras y fibra puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal.

En la revisión del WCRF-AICR se estimaba que las dietas ricas en verduras y bajas en carnes, junto con la práctica regular de actividad física y evitar el consumo de alcohol podrían reducir la incidencia del cáncer colorrectal entre un 66 y un 75%<sup>3,4</sup>.

Algunos estudios prospectivos recientes sugieren que una dieta pobre en folatos y metionina y con alto contenido en alcohol se asocia con un mayor riesgo de cáncer de colon. También el uso de suplementos multivitamínicos con folatos se ha visto que reduce el riesgo<sup>11,22</sup>.

Se ha postulado la hipótesis de que una dieta con una ingesta relativamente alta de calcio puede reducir el riesgo de cáncer de colon, tal vez formando complejos con ácidos biliares secundarios en la luz intestinal. Varios estudios de observación sostienen esta hipótesis y dos ensayos sugieren que la suplementación con calcio puede tener un modesto efecto protector en la reaparición de adenoma colorrectal. No obstante, son necesarios más estudios para confirmar esta hipótesis<sup>11</sup>.

### Cáncer de hígado

El 75% de los casos de cáncer de hígado se producen en países en desarrollo. El principal factor de

riesgo para el carcinoma hepatocelular es la infección crónica por el virus de la hepatitis B y en menor medida por el virus de la hepatitis C<sup>3,4</sup>. El consumo de alimentos contaminados con aflatoxina es un importante factor de riesgo en países en desarrollo en las personas con una hepatitis vírica activa. El consumo excesivo de alcohol es el principal factor de riesgo para el cáncer de hígado relacionado con la dieta en los países occidentales<sup>3,4</sup>.

### *Cáncer de páncreas*

Posiblemente el sobrepeso y la obesidad aumenten el riesgo de cáncer de páncreas. Algunos estudios sugieren que el consumo elevado de carne y el bajo consumo de verduras aumentan el riesgo, aunque estos datos no son consistentes y proceden en su mayor parte de estudios de casos y controles<sup>11</sup>.

### *Cáncer de pulmón*

El cáncer de pulmón constituye el tumor que ocasiona mayor número de defunciones por cáncer en varones en los países desarrollados<sup>16</sup>. Es evidente que el consumo de tabaco representa el principal factor de riesgo. No obstante, también se ha podido comprobar la influencia nociva de la exposición ocupacional de algunos trabajadores al asbesto, níquel, cromo, etc.<sup>3,4</sup>. Los resultados obtenidos en estudios epidemiológicos sugieren que la ingesta elevada de betacarotenos y otros carotenoides a partir de frutas y verduras podría tener un efecto protector frente a esta patología<sup>23,24</sup>. Los ensayos de suplementación con betacaroteno, sin embargo, no han mostrado ningún efecto beneficioso. No está clara la relación entre la dieta y el cáncer de pulmón. Algunos estudios de observación han puesto de manifiesto un efecto protector del consumo de frutas y verduras, aunque podría en parte deberse al hecho de que los fumadores consumen menos cantidad de frutas y verduras<sup>11</sup>.

### *Cáncer de mama*

El cáncer de mama representa la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres de nuestro entorno<sup>1,16</sup>. El riesgo de padecer este tumor está relacionado con la actividad hormonal, que puede ser

modificada por la dieta al incidir sobre las vías de activación y los niveles hormonales. Entre los aspectos nutricionales que se han asociado con un mayor riesgo para el cáncer de mama destaca la ingesta calórica excesiva, típica del patrón dietético predominante en los países occidentales<sup>25</sup>. La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de mama en la mujer postmenopáusica aproximadamente en un 50%, probablemente al aumentar las concentraciones séricas de estradiol. La obesidad no aumenta el riesgo de cáncer de mama en la mujer premenopáusica<sup>4</sup>.

El alcohol es el factor de riesgo relacionado con la dieta sobre el que existe mayor evidencia. Gran número de estudios de manera consistente muestran un ligero aumento en el riesgo a mayor consumo, de manera que un consumo medio en torno a una bebida alcohólica al día aumenta el riesgo de cáncer de mama aproximadamente en un 7%<sup>11</sup>. Estudios recientes, además, indican que el efecto adverso del alcohol puede aumentar con ingestas bajas de folatos.

Se ha discutido mucho sobre el posible papel de la grasa como factor de riesgo para el cáncer de mama. Sin embargo, los estudios disponibles hasta el momento no sostienen esta hipótesis<sup>11</sup>. Por lo que se refiere a otros elementos de la dieta analizados en relación con el cáncer de mama, los resultados observados son inconsistentes.

Algunos de los principales factores determinantes del riesgo de cáncer de mama relacionados con la dieta podrían ejercer sus efectos más importantes en las dos primeras décadas de la vida. Un crecimiento precoz rápido, la menarquia temprana, una mayor talla en la edad adulta y la existencia de una historia familiar de cáncer de mama aumentan el riesgo de este cáncer. Las dietas ricas en verduras y frutas probablemente lo reducen; una elevada masa corporal quizá incremente el riesgo después de la menopausia, al igual que el consumo de alcohol<sup>3,4</sup>. Se ha estimado que las dietas ricas en productos de origen vegetal, evitar el consumo de alcohol, junto con la conservación de un índice de masa corporal en los límites recomendados y la práctica regular de actividad física podrían reducir la incidencia de cáncer de mama aproximadamente entre un 33 y 50%<sup>3</sup>. El beneficio derivado de estos hábitos es mayor cuando se instauran antes de la pubertad y se mantienen el resto de la vida. El potencial de prevención a lo largo de la vida adulta podría limitarse a reducir el riesgo entre 10 y 20% por medio del mantenimiento del peso corporal recomendado y evitar el alcohol<sup>3,4</sup>.

### Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es tres veces más frecuente en las mujeres obesas que en las delgadas. El efecto de la obesidad probablemente está relacionado con los niveles de estradiol. Algunos estudios sugieren que el consumo de frutas y verduras pudiera tener un efecto protector sobre el cáncer de endometrio y que las dietas con un alto contenido en grasas y grasas saturadas podrían aumentar el riesgo, aunque la evidencia disponible hasta el momento en este sentido es limitada<sup>3,4,24</sup>.

### Cáncer de cérvix

En los estudios se observa una tendencia a que el consumo de frutas, verduras y nutrientes relacionados con su consumo, como los carotenoides y los folatos, se asocian con un menor riesgo, pero estas asociaciones pueden ser debidas al efecto de confusión por la infección por papilomavirus, consumo de tabaco y otros factores, por lo que es necesario ahondar en estas asociaciones, especialmente en el posible papel del déficit de folatos<sup>11</sup>.

### Cáncer de ovario

Una paridad elevada y el consumo de anticonceptivos orales combinados se asocia con un menor riesgo de este cáncer<sup>3,4</sup>. Algunos estudios han sugerido que el riesgo puede aumentar con el consumo elevado de productos lácteos y la ingesta alta de grasas<sup>11</sup>. Por el contrario, el consumo elevado de verduras podría reducir el riesgo. Sin embargo, los resultados no siempre se posicionan en el mismo sentido y son necesarios más estudios prospectivos para analizar estas asociaciones.

### Cáncer de próstata

Los estudios prospectivos no han podido establecer relaciones causales entre elementos de la dieta o nutrientes concretos y el riesgo de cáncer de próstata. Se ha asociado las dietas con un alto contenido en carne y productos lácteos con un mayor riesgo, aunque los resultados no son consistentes<sup>3,4</sup>. Las dietas ricas en grasas se han relacionado con un mayor

riesgo de cáncer de próstata. Los ensayos controlados han puesto de manifiesto que los suplementos con betacarotenos no modifican el riesgo de cáncer de próstata, aunque sugieren que tal vez la vitamina E y el selenio pudieran tener efecto protector<sup>11</sup>.

Algunos estudios han puesto en evidencia el papel protector frente a este tipo de cáncer del licopeno, principalmente a partir de los tomates<sup>3,4</sup>.

La dieta puede modificar el riesgo de cáncer de próstata a través de cambios en los niveles hormonales y datos recientes sugieren que las proteínas de origen animal aumentan los niveles de *insulin-like growth factor* (IGF-I). Se ha sugerido que los niveles de este factor aumentan el riesgo de cáncer de próstata<sup>11</sup>.

### Cáncer de vejiga

Los estudios sugieren que el consumo de frutas y verduras podría tener un efecto protector frente al cáncer de vejiga, aunque son necesarios más estudios prospectivos<sup>17,24</sup>.

### Cáncer de riñón

La sobrecarga ponderal, la obesidad, es un factor de riesgo para el cáncer de riñón, al que se atribuyen hasta el 30% del riesgo en hombres y mujeres, tumor con incidencia más elevada en Escandinavia y en la población esquimal<sup>11,16</sup>. En algunos estudios se ha observado un mayor riesgo en las personas con consumos elevados de carne y productos lácteos y un menor riesgo con la ingesta elevada de verduras.

## FACTORES DE RIESGO Y ELEMENTOS PROTECTORES

a) *Factores de la dieta sobre los que existe evidencia convincente de que aumentan el riesgo de cáncer*

**Sobrepeso/ obesidad.** El exceso ponderal es el factor nutricional sobre el cual la evidencia disponible se considera más convincente y, además, su impacto potencial sobre la incidencia de cáncer en los países occidentales es el de mayor importancia<sup>3,11,20</sup>. La asociación es convincente con el cáncer de esófago, colon y recto, mama en la mujer postmeno-

páusica, endometrio y riñón. El riesgo aumenta de manera lineal con la adiposidad y no se limita a la obesidad clínica. La obesidad es el resultado del desequilibrio entre una ingesta energética excesiva y un bajo nivel de actividad física. Estos dos serán los principales elementos a tener en cuenta en las estrategias encaminadas a su prevención<sup>19-21</sup>.

**Alcohol.** La evidencia disponible sobre la relación entre el consumo de bebidas alcohólicas y la incidencia de cáncer es también convincente. Se relaciona con una mayor incidencia de cáncer de cavidad oral, faringe, laringe, esófago, hígado y mama<sup>3,4</sup>. Probablemente también se asocia con el cáncer de colon y recto. En general, el riesgo se asocia con el consumo elevado de alcohol en sí y no con bebidas alcohólicas en concreto. En relación con el mayor riesgo de cáncer de mama y de colon y recto asociado al consumo de alcohol, se sugiere que tal vez se produce en combinación con una baja ingesta de folatos.

**Aflatoxina.** Es convincente la evidencia de que el consumo de alimentos contaminados con aflatoxina aumenta el riesgo de cáncer de hígado<sup>3,4</sup>. No obstante, este tipo de contaminación se produce

fundamentalmente en regiones donde las infecciones víricas son una causa importante de cáncer de hígado y no está claro el papel de la aflatoxina en ausencia de infección vírica.

Existe cierta evidencia sobre el potencial riesgo asociado con el consumo de carnes rojas y productos cárnicos, sobre todo para un mayor riesgo de cáncer de colon y recto<sup>11</sup>. Parece que el riesgo se asocia con el contenido en aminas heterocíclicas formadas en el proceso de cocinado y no con el contenido graso de las carnes. Los alimentos conservados en salazón se asocian probablemente con un mayor riesgo de cáncer de estómago.

#### b) Factores de la dieta con un posible efecto protector

**Frutas y verduras.** Se dispone de pruebas convincentes o probables según las cuales las dietas ricas en verduras, frutas o ambas protegen frente a los cánceres de la cavidad oral, el esófago, el estómago y cáncer colorrectal<sup>3,4,17,24</sup> (tabla IV). En revisiones de

Tabla IV  
Estimación de la razón de riesgo para el cáncer de distintas localizaciones al aumentar el consumo de frutas y verduras desde 250 a 400 g/día

	Mejor estimación	Optimista	Conservadora
<i>Vías respiratorias altas</i>			
Boca y faringe	0,52	0,47	0,57
Laringe	0,45	0,40	0,50
Pulmón	0,58	0,46	0,65
<i>Gastrointestinal</i>			
Esófago	0,54	0,46	0,61
Estómago	0,49	0,43	0,59
Colon y recto	0,63	0,53	0,74
<i>Hormono-dependientes</i>			
Mama	0,84	0,68	0,96
Endometrio	0,78	0,60	1,00
Próstata	0,93	0,78	1,00
<i>Otros</i>			
Páncreas	0,62	0,43	0,75
Vejiga	0,65	0,56	0,74
Riñón	0,80	0,75	0,85

Fuente: Van't Veer et al. Pub Health Nutr 2000; 3:103-7.

la literatura precedentes también se señalaba el potencial papel protector del consumo de frutas y verduras en relación con el cáncer de laringe, pulmón, mama, páncreas y vejiga. La evidencia cuando se realizaron estos trabajos de revisión procedía principalmente de estudios de casos y controles. Sin embargo, los estudios de cohortes realizados con posterioridad no han podido confirmar estas hipótesis o han arrojado datos contradictorios<sup>11</sup>. Aunque la evidencia disponible sobre el papel protector de frutas y verduras sobre el cáncer parece no ser tan potente como se pensaba, se cree que este grupo alimentario puede ejercer una influencia moderada. Si parece probable que exista un efecto dosis-respuesta, de tal manera que el riesgo de cáncer es mayor para niveles bajos de consumo inferiores a 200 g/día, pero los consumos muy altos por encima de 400 g/día, aparentemente no tienen un efecto protector adicional.

## ESTILOS DE VIDA Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Las dos formas más importantes de reducir el riesgo de cáncer consisten en evitar los agentes que lo producen, entre los cuales el tabaco es, con diferencia, el más letal, seguido de la obesidad. Evitar la sobrecarga ponderal, limitar el consumo de alcohol

y aumentar el nivel de actividad física contribuirá a reducir el riesgo de cáncer<sup>3,11,26,27</sup>. Probablemente el consumo de frutas y verduras también contribuye a disminuir el riesgo<sup>28</sup>, lo mismo que un menor consumo de carnes rojas y procesadas, alimentos en salazón y bebidas muy calientes.

Un interesante estudio ponía de manifiesto el efecto protector del cumplimiento de las guías dietéticas en relación a la incidencia de tumores de diferente localización<sup>29</sup>. Este efecto, sin embargo, se atenúa e incluso dejaba de ser significativo cuando sólo se contemplaban los aspectos relacionados con la dieta y se excluía de las recomendaciones un IMC en el rango de valores normales (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) y la práctica habitual de actividad física (tabla V).

La Fundación Mundial para la Investigación del Cáncer (WCRF) y el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (AICR) iniciaron en la década de los 90 un intenso programa encaminado a fomentar el consumo de frutas y verduras<sup>30</sup>. El Código Europeo Contra el Cáncer también contempla esta medida, entre otras<sup>26</sup>. En este mismo sentido se ha pronunciado la Organización Mundial de la Salud, que ha lanzado una iniciativa para potenciar las acciones existentes en los diferentes países encaminadas a la promoción de frutas y verduras o bien estimular su desarrollo en aquellos en los que no están en marcha<sup>31</sup>. La Unión Europea contribuye asimismo financiando proyectos como Pro Children, que

Tabla V

Riesgo relativo para algunos tipos de cáncer según el índice de cumplimiento de las guías dietéticas

Tipo de cáncer	Índice guías dietéticas			Índice guías modificado*		
	RRa	IC 95%	p	RRa	IC 95%	p
Todos	0,85	0,77-0,93	<0,01	0,92	0,83-1,02	0,15
Colon	0,74	0,60-0,99	<0,01	1,01	0,78-1,31	0,84
Pulmón	0,76	0,57-1,02	0,01	0,73	0,54-0,97	0,05
Mama	0,76	0,65-0,89	<0,01	0,86	0,73-1,00	0,15
Útero	0,71	0,52-0,96	<0,01	1,28	0,92-1,79	0,41
Ovario	2,05	1,19-3,52	0,02	1,01	0,60-1,71	0,22

\* Riesgo Relativo del Q5-Q1

IC 95%: intervalo de confianza

\* Índice cumplimiento Guías modificado: excluye IMC y actividad física

Fuente: Harnack L, Nicodemus K, Jacobs DR, Folsom AR. Am J Clin Nutr 2002; 76: 889-896

pretenden fomentar hábitos de consumo de frutas y verduras desde el medio escolar, pero con implicación de las familias<sup>32</sup>.

El proyecto europeo EURODIET en 2000 formuló unos objetivos nutricionales, partiendo del análisis de la situación alimentaria y epidemiológica, entre los cuales se enuncia como objetivo deseable alcanzar un consumo medio diario en la población de 400 g de frutas y verduras<sup>33</sup>. Entre los años 1999 y 2001 la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria coordinó el trabajo de más de 100 expertos en nutrición y salud pública en el proceso de formulación de los objetivos nutricionales y guías dietéticas para la población española<sup>34</sup>.

En el ámbito de la prevención del cáncer es difícil realizar análisis coste-efectividad de las intervenciones a través de la modificación de los hábitos alimentarios y otros estilos de vida; sin embargo, se desprenden resultados satisfactorios de los estudios que han realizado este tipo de análisis comparativo en la prevención de enfermedades cardiovasculares<sup>35</sup>.

En esta tarea es necesario contemplar estrategias complementarias que abarquen la población en su conjunto y no solo los grupos de alto riesgo<sup>36</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Calle ME, Otero A. Patrón de mortalidad en España, 1998. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 13-15
2. Doll R, Peto R. Epidemiology of cancer. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (eds). *Oxford textbook of medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1996: 197-221
3. World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research Expert Panel. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: WCRF/AICR, 1997
4. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint FAO/ WHO Expert consultation. WHO Technical report series 916. WHO: Geneva, 2003
5. Pomerleau J, McKee M, Lobstein T, Knai C. The burden of disease attributable to nutrition in Europe. *Public Health Nutr* 2003; 6: 453-461
6. 57ª Asamblea Mundial de la Salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. 22 de mayo de 2004. Disponible en URL: [[http://www.who.int/gb/eb-wha/pdf\\_files/WHA57/A57\\_R17-sp.pdf](http://www.who.int/gb/eb-wha/pdf_files/WHA57/A57_R17-sp.pdf)] (Acceso 30 de Junio de 2004)
7. Riboli E, Declouet F, Collet-Ribbing C (eds). *Alimentation et cancer: Evaluation des données scientifiques*. Paris: Lavoisier, 1996
8. Agudo A, González CA. Potenciales carcinógenos de la dieta y riesgo de cáncer. *Med Clin (Barc)* 2002; 119 (15): 579-589
9. COMA. Working group on diet and cancer. Nutritional aspects of the development of cancer. UK Department of Health report n° 48. Norwich: HMSO, 1998
10. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-1155
11. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; 7 (1A): 187-200
12. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer prevention: A review. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 1027-1039
13. Fernández de Aguirre M, Pérez Rodrigo C, Aranceta Bartrina J. Dieta y salud: Factores de riesgo y elementos protectores (1/2). *Rev Esp Nutr Comunitaria*, 1997;3:134-143
14. Joffe M, Robertson A. The potential contribution of increased vegetable and fruit consumption to health in the European Union. *Public Health Nutr* 2001; 4: 893-901
15. Chesson A, Collins A. Assessment of the role of diet in cancer prevention. *Cancer Lett* 1997; 114: 237-245
16. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncology* 2001; 2: 533-543
17. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360:861-868
18. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control*, 2000; 11(7):579-88
19. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(6 Suppl):S530-50; discussion S609-10
20. Weight control and physical activity. IARC Handbooks for cancer prevention, Vol 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2002.
21. Hill MJ. Diet, physical activity and cancer risk. *Public Health Nutr* 1999; 2: 397-402
22. Konings EJ, Goldbohm RA, Brants HA, Saris WH, van den Brandt PA. Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer*. 2002;95(7):1421-33
23. van't Veer P, Jansen MC, Klerk M, Kok FJ. Fruits and vegetables in the prevention of cancer and cardiovascular disease. *Public Health Nutr* 2000; 3: 103-107
24. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 559S-569S
25. Rock ChL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and breast cancer. In: Coulston AM, Rock CL, Monsen ER (eds). *Nutrition in the prevention and treatment of disease*. San Diego (CA): Academic Press, 2001:337-355
26. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P et al.. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Annals of Oncology* 2003; 14:973-1005.

27. Riboli E, Lambert R (eds). Nutrition and lifestyle: opportunities for cancer prevention. IARC scientific publication n° 156. Lyon: IARC, 2003
28. Gundgaard J, Nielsen JN, Olsen J, Sorensen J Increased intake of fruit and vegetables: estimation of impact in terms of life expectancy and healthcare costs. *Public Health Nutr* 2003; 6: 25-30
29. Harnack L, Nicodemus K, Jacobs DR, Folsom AR. An evaluation of the Dietary Guidelines for Americans in relation to cancer occurrence. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 889-896
30. Foerster S, Heimendinger J, DiSogra LK, Pivonka E. The National 5 a Day – for Better Health! Program: an American nutrition and cancer prevention initiative. In: Wheelock V (ed). *Implementing dietary guidelines for healthy eating*. London: Chapman & Hall, 1997: 447-479
31. WHO. Promoting fruit and vegetable consumption around the world. Disponible en URL [<http://www.who.int/dietphysicalactivity/fruit/en/>] (Acceso 30 de Junio de 2003)
32. Pérez Rodrigo C, Aranceta J, Brug H, Wind M, Hildonen Ch, Klepp KI Estrategias educativas para la promoción del consumo de frutas y verduras en el medio escolar: Proyecto Pro Children. *Arch Latinam Nutricion* 2004 (en prensa)
33. Kafatos AG, Codrington CA (eds). Nutrition and diet for healthy lifestyles in Europe: The Eurodiet project. *Public Health Nutr*, 2001; 4: 265- 436
34. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria.. Guías alimentarias para la población española. Recomendaciones para una dieta saludable. Madrid: IM&C-SENC, 2001: 1-502
35. Puska P. Nutrition and mortality: the Finnish experience. *Acta cardiol* 2000; 55: 213-220
36. Rose G. *The strategy of preventive medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1992

E. CÁNCER MINCHOT<sup>a</sup>, G. CÁNOVAS MOLINA<sup>a</sup>,  
M. DURÁN POVEDA<sup>b</sup>, J. ÁLVAREZ HERNÁNDEZ<sup>c</sup>  
Y J.J. GORGOJO MARTÍNEZ<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital de Fuenlabrada. Madrid.

<sup>b</sup>Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.  
Hospital de Fuenlabrada. Madrid.

<sup>c</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

<sup>d</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición.  
Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid. España.

La caquexia es un síndrome caracterizado por una progresiva e involuntaria pérdida de peso. Se habla del cáncer como enfermedad caquectizante por la prevalencia y la importancia de la caquexia en esta enfermedad. Es sabido que la malnutrición contribuye a menudo a la muerte del paciente con cáncer, pero antes de recomendar una terapia nutricional de forma sistemática debemos conocer los beneficios terapéuticos que realmente proporciona. El objetivo de este trabajo es una actualización del papel del soporte nutricional en el paciente oncológico, especialmente ante la caquexia, basándose en la mayor evidencia científica existente. Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva utilizando las bases de datos informáticas MEDLINE y EBM Reviews Multifile PubMed. Pocos son los trabajos que evalúan la nutrición como elemento terapéutico en la caquexia por cáncer. La mayoría no diferencian entre el paciente con o sin malnutrición, e incluso utilizan la malnutrición grave como criterio de exclusión. El soporte nutricional tiene un efecto terapéutico beneficioso en enfermos con cáncer, pero está limitado a un pequeño grupo con malnutrición moderada-grave. Los datos disponibles sugieren que el aumento del aporte calórico-proteico a través de la nutrición artificial convencional no mejora el estado nutricional de los pacientes con enfermedad caquectizante y no altera la progresión de la caquexia. Recientes investigaciones están centradas en el efecto anticachexia del aceite de pescado, pero las evidencias actuales todavía no son definitivas.

**Palabras clave:** MeSH: *cachexia, malnutrition, neoplasms, nutritional support, parenteral nutrition, enteral nutrition, immunomodulators, appetite stimulants*. DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud): *caquexia, malnutrición, neoplasmas, apoyo nutricional, nutrición parenteral, nutrición enteral, adyuvantes inmunológicos, estimulantes del apetito*.

## ABSTRACT

**Cachexia is characterized by progressive and involuntary weight loss. Cancer is considered to be a cachexia-inducing**

Correspondencia: Dra. E. Cáncer Minchot.  
Blasco de Garay, 94, 4.º dcha. 28003 Madrid. España.  
Correo electrónico: ecancer@wanadoo.es;  
ecancer.hflr@salud.madrid.org

disease because of the prevalence and importance of cachexia in malignant neoplastic disease. It is well known that malnutrition frequently contributes to the death of cancer patients. However, before routinely recommending nutritional therapy, the real therapeutic benefits it confers should be identified. The present article aims to provide an update on the role of nutritional support in oncological patients, especially in those with cachexia, based on the best scientific evidence available. An exhaustive literature search was performed in Medline and EBM databases (Reviews Multifile PubMed). Few studies have evaluated nutrition as a therapeutic modality in cancer-induced cachexia. Most studies do not differentiate between patients with or without malnutrition, and even use severe malnutrition as an exclusion criterion. Nutritional support has a beneficial effect in cancer patients but is limited to a small group with moderate to severe malnutrition. The available data suggest that the increase in caloric-protein intake through conventional artificial nutrition does not improve the nutritional status of patients with cachexia-inducing disease and does not alter the progression of cachexia. Recent investigations center on the anti-cachexia effect of fish oil but current evidence is still not definitive.

**Key words:** MeSH. Cachexia. Malnutrition. Neoplasms. Nutritional support. Parenteral nutrition. Enteral nutrition. Immunomodulators. Appetite stimulants.

## INTRODUCCIÓN

La palabra caquexia deriva del griego *kakós*, “grave”, y *hexis*, “estado”, “estado grave” o “mal estado”. Se caracteriza por una pérdida involuntaria y progresiva del peso corporal y de la masa magra en el contexto de una enfermedad crónica<sup>1-3</sup>. Se habla del cáncer como enfermedad caquectizante por la prevalencia e importancia de la caquexia en esta enfermedad.

La caquexia está particularmente asociada con tumores sólidos de estómago, pulmón y páncreas. Es muy importante tener en cuenta que no sólo afecta al enfermo terminal. El 40-80% de los pacientes con cáncer presentan una pérdida de peso significativa durante los 6 meses previos al diagnóstico<sup>4</sup>. La bibliografía sugiere que en el carcinoma gástrico y pancreático esta reducción ponderal esta presente en el

**TABLA 1. Estrategia de búsqueda**

#1 "Cachexia" [MeSH] AND ("Neoplasms" [MeSH] OR "Cancer" [Keyword])
#2 "Cachexia" [MeSH] AND ("Nutrition" [MeSH] OR "Nutritional support" [MeSH] OR "Parenteral Nutrition" [MeSH] OR "Enteral Nutrition" [MeSH])
#3 "Malnutrition" [MeSH] AND ("Neoplasms" [MeSH] OR "Cancer" [Keyword])
#4 "Malnutrition" [MeSH] AND ("Nutrition" [MeSH] OR "Nutritional support" [MeSH] OR "Parenteral Nutrition" [MeSH] OR "Enteral Nutrition" [MeSH])
#5 "Neoplasms" [MeSH] AND ("Nutrition" [MeSH] OR "Nutritional support" [MeSH] OR "Parenteral Nutrition" [MeSH] OR "Enteral Nutrition" [MeSH])
#6 "Orexigenic" [Keyword] AND ("Cachexia" [MeSH] OR "Neoplasms" [MeSH] OR "Cancer" [Keyword])
#7 "Appetite stimulants" [MeSH] AND ("Neoplasms" [MeSH] OR "Cachexia" [MeSH] OR "Cancer" [Keyword])
#8 #1 OR #2 OR #5
#9 #3 OR #4 OR #5
#10 #6 OR #7
#11 #8 OR #9 OR #10

87% de los casos<sup>5</sup>. Asimismo, los pacientes con cáncer de páncreas presentan una pérdida de peso mayor del 10% en el momento del diagnóstico. Esta reducción ponderal aumenta progresivamente durante la evolución de la enfermedad y llega a un 24,5% del peso habitual justo antes de la muerte<sup>5</sup>. Además, la caquexia aparece en aproximadamente la mitad de todos los enfermos terminales de cáncer y está presente en el 80% de los pacientes que mueren por cáncer<sup>6</sup>.

Los signos clínicos que caracterizan a la caquexia son la anorexia y la extrema pérdida de peso. Aunque la anorexia es un síntoma asociado con la enfermedad caquectizante, únicamente una disminución en la ingesta de nutrientes no puede explicar los cambios en la composición corporal que sufren estos pacientes. Entre ellos, varios factores humorales, como las citocinas, o catabólicos producidos por el tumor (factor movilizador de lípidos [LMF] y factor movilizador de proteínas o inductor de la proteólisis [PMF o PIF]), se han investigado como mediadores del consumo tisular<sup>7-9</sup>. Los cambios metabólicos en el huésped son los que condicionan esa mayor pérdida de masa magra y, a su vez, la inhibición de su repleción<sup>9</sup>. Por tanto, el aumento en la toma de nutrientes no es suficiente para revertir la malnutrición de forma efectiva<sup>8</sup>, y cuando la intervención nutricional logra una recuperación de peso, a menudo es sólo a expensas del compartimiento graso y del agua corporal<sup>10</sup>. Esto hace que la recuperación del trastorno de la composición corporal se convierta en una meta clínica y un objetivo prioritario de las actuales investigaciones.

**OBJETIVOS**

La indicación de la terapia nutricional en los pacientes con cáncer continúa siendo controvertida. Hasta la década de los noventa pocos eran los estudios que evaluaban la nutrición como elemento terapéutico en la caquexia por cáncer. La mayoría de los trabajos existentes no diferenciaban entre el paciente neoplásico con o sin malnutrición, e incluso utilizaban la malnutrición grave como criterio de exclusión.

El objetivo de esta revisión es una puesta al día de la evidencia, en términos de eficacia, del papel del soporte nutricional en el paciente oncológico, especialmente en la prevención y el tratamiento de la caquexia y de la farmacoterapia en la mejoría de la anorexia y de las alteraciones metabólicas y de composición corporal existentes en estos enfermos.

**METODOLOGÍA**

Para llevar a cabo este trabajo hemos realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva utilizando las bases de datos

informáticas MEDLINE y EBM Reviews Multifile (EBMZ). El acceso a dichas bases de datos ha sido a través de PubMed y Ovid, respectivamente. Además hemos usado las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados y bibliografía de las revisiones recientes sobre el tema. Las palabras clave y la estrategia de búsqueda se exponen en la tabla 1.

De los trabajos encontrados hemos seleccionado los metaanálisis, las revisiones sistemáticas y los estudios clínicos prospectivos y aleatorizados (EPA). También, en algunos casos, hemos tenido que analizar ensayos no EPA al no existir estudios de nivel I y II.

**El cáncer como enfermedad caquectizante**

Es sabido que la pérdida progresiva de peso es responsable no sólo de una peor calidad de vida sino de una menor supervivencia<sup>4</sup>. Para algunos autores es el predictor negativo independiente más significativo del resultado del tratamiento oncológico<sup>8</sup>.

Muchos estudios realizados en pacientes con cáncer han demostrado una relación directa entre la mortalidad y la pérdida de peso corporal y masa magra<sup>10</sup>. Sin embargo, no hay observaciones publicadas que proporcionen evidencia directa de que la caquexia sea una causa de muerte<sup>10</sup>.

**Pero, ¿realmente se puede revertir la malnutrición en el paciente oncológico?**

La asociación entre caquexia y muerte ha llevado a suponer que la prevención o la reversión de la caquexia retrasaría o prevendría la muerte en el cáncer. Pero en ausencia de otros datos, la bibliografía sugiere que el aumento del aporte calórico y proteico a través de la terapia nutricional convencional no mejora el estado nutricional de los pacientes con enfermedad caquectizante, no aumenta su masa muscular y no altera la progresión de la caquexia<sup>1,2,8,11</sup>.

Klein et al, en 1997, realizaron una revisión sistemática basada en la evidencia sobre el abordaje nutricional en distintas enfermedades incluyendo la enfermedad caquectizante. En ella concluyeron que la nutrición artificial podía ser beneficiosa para mantener la hidratación, proporcionar nutrientes, incrementar el bienestar y mejorar la supervivencia en el paciente oncológico incapaz de comer o absorber adecuadamente los alimentos, durante un período prolongado. Sin embargo, en ese momento no existían estudios prospectivos que demostrasen correctamente ese punto<sup>10</sup>.

En la actualidad, el progresivo conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos que condicionan la caquexia en el cáncer está dirigiendo las investigaciones al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos que, sin necesidad de tener un efecto antitumoral, logren mejorar la composición corporal,

la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente con caquexia, y que incluso permitan alargar su supervivencia.

### Terapia nutricional en el cáncer

Los pacientes con cáncer se encuentran en riesgo de desnutrición. Se debe realizar una evaluación inicial correcta que permita identificar a quienes requieran una valoración nutricional formal, y desarrollar un plan de cuidados nutricionales específico<sup>12</sup>. Para ello, se aplicarán los mismos criterios que en pacientes no neoplásicos<sup>13,14</sup>, ya que no existe un patrón estándar universalmente aceptado<sup>1</sup>.

Se considera indicado realizar una intervención nutricional cuando existe una pérdida de peso involuntaria mayor del 10% del peso habitual en los últimos 6 meses o en los últimos 3 meses asociada a una ingesta menor del 50% de las recomendaciones diarias, durante por lo menos 5 días<sup>12</sup>.

### Soporte nutricional durante la quimioterapia y/o radioterapia

Casi todos los EPA realizados en el paciente neoplásico que recibe quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT) evalúan intervenciones nutricionales a corto plazo. La mayoría de los trabajos hacen referencia a la NPT como medida de soporte nutricional y a la QT como tratamiento antineoplásico. Hasta la actualidad, se han publicado una revisión sistemática<sup>10</sup> y 4 metaanálisis<sup>15-18</sup>. Evalúan la morbimortalidad y la estancia hospitalaria. Revisan estudios que incluyen tanto pacientes normonutridos como malnutridos, y en algunos casos se excluyen los pacientes con malnutrición grave. Todos ellos concluyen que el uso rutinario de NPT y/o NE a corto plazo no disminuye las complicaciones o la mortalidad en pacientes que están siendo tratados con QT y/o RT por tanto, no son clínicamente eficaces. Además, establecen que no existen obvios beneficios sobre la supervivencia, la toxicidad gastrointestinal o hematológica de la QT, o sobre la respuesta del tumor al tratamiento. De hecho, el uso de NPT en pacientes tratados con QT está asociado con una mayor incidencia de infecciones (incluyendo infecciones no relacionadas con el catéter) y, por tanto, a un mayor tiempo de hospitalización (nivel de evidencia I).

Es posible que los avances en las técnicas de inserción o en los cuidados del catéter, o la tendencia a un menor aporte de calorías y de grasas, disminuyan la incidencia de infecciones inducidas por la NPT, pero esto todavía no ha sido probado.

Más escasos en número y de menor evidencia son los trabajos que evalúan los beneficios del soporte nutricional a largo plazo en pacientes que reciben QT. Tampoco han demostrado una mejoría en la respuesta del tumor al tratamiento, una menor toxicidad o una mayor supervivencia, y no detectaron cambios estadísticamente significativos en el mantenimiento o recuperación del estado nutricional<sup>11</sup>.

Podemos concluir, con un grado de recomendación A, que el soporte nutricional con nutrición artificial no debe utilizarse de forma rutinaria en pacientes que reciben tratamiento con QT<sup>10,12,15</sup>, ni en el paciente oncológico que recibe RT craneal, abdominal o pélvica<sup>10,14,15,19</sup>. La terapia nutricional debe reservarse para pacientes gravemente malnutridos y la elección de la vía de administración debe seguir los mismos criterios que para la enfermedad benigna<sup>10,12,15,19</sup>.

### Soporte nutricional perioperatorio

Los beneficios de la nutrición artificial preoperatoria en pacientes gravemente malnutridos con cáncer del tracto gastrointestinal se han evaluado en 2 metaanálisis<sup>15,16</sup> y poste-

riormente en un EPA de muestra grande<sup>20</sup>. Todos ellos concluyen que la NPT administrada preoperatoriamente, comenzando 7-10 días antes de la cirugía, disminuye un 10% las complicaciones posquirúrgicas (abscesos abdominales, íleo prolongado, peritonitis, dehiscencia de sutura, etc.) (grado de recomendación A)<sup>10,15,20</sup>.

No se puede justificar el uso de la NE del mismo modo que con la NPT porque el número de trabajos que han evaluado el beneficio de la NE preoperatoria en el paciente con cáncer es menor<sup>15</sup>. Puede disminuir las complicaciones posquirúrgicas si se administra preoperatoriamente en pacientes malnutridos, pero debe hacerse cuidadosamente por la frecuente intolerancia gastrointestinal detectada<sup>15,19</sup>.

Con respecto al soporte nutricional en el postoperatorio, Bozetti et al<sup>20</sup> realizaron un EPA, multicéntrico con 318 pacientes que presentaban malnutrición intervenidos de un cáncer gastrointestinal, en el que se evaluaba la efectividad de la NE temprana en el postoperatorio inmediato frente a la NPT. En él se demostró una reducción significativa del número de complicaciones posquirúrgicas y de la estancia hospitalaria cuando se utiliza la NE<sup>20</sup>. La diferencia con respecto a estudios previos que no lograron estos resultados reside en la correcta selección de la población estudiada: malnutrición grave y neoplasia gastrointestinal, y en la similitud del aporte calórico y nitrogenado en ambos grupos.

Otros estudios clínicos prospectivos, controlados y aleatorizados de gran muestra que evalúan la eficacia de la NE temprana frente a la NPT en el postoperatorio inmediato son comentados en el capítulo correspondiente.

Está pendiente de ser publicada una revisión sistemática de la biblioteca Cochrane, basada en la evidencia, donde se evalúan los resultados de los distintos estudios EPA existentes hasta el momento sobre soporte nutricional perioperatorio en pacientes intervenidos de una neoplasia del tracto gastrointestinal superior (esofágico, gástrico o pancreático)<sup>22</sup>.

Con los datos de la bibliografía podemos establecer, con un grado de recomendación A, que la terapia nutricional no debe utilizarse de forma sistemática en pacientes que van a someterse a cirugía mayor por una neoplasia, ya que no es clínicamente beneficiosa (no reduce la morbimortalidad ni la estancia hospitalaria)<sup>15</sup>. El soporte nutricional preoperatorio durante 7-10 días debe reservarse para pacientes moderada-gravemente malnutridos que van a someterse a cirugía mayor electiva<sup>10,12,15,21</sup>, pero deben sopesarse los beneficios de la terapia nutricional frente al retardo de la intervención quirúrgica<sup>12</sup>. Parece ser que la incidencia de complicaciones postoperatorias tiende a ser menor en pacientes malnutridos que reciben NE preoperatoria, pero en la actualidad no se ha demostrado convenientemente<sup>15,19</sup>.

Con respecto a la utilización del soporte nutricional en el postoperatorio inmediato, algunos autores recomiendan utilizar la NE temprana en pacientes malnutridos intervenidos de una neoplasia gastrointestinal siempre que no exista contraindicación para ello (grado de recomendación B)<sup>21</sup>.

### Fórmulas enterales especiales

En la pasada década, la investigación en nutrición clínica ha estado enfocada en la valoración del papel de los "inmunonutrientes" en el paciente oncológico y en el enfermo crítico. Varios EPA, doble ciego, demostraron que estos sustratos básicos no sólo prevenían el daño del sistema inmune, sino que además controlaban la respuesta inflamatoria y modulaban la respuesta metabólica, logrando una más rápida recuperación de la depresión inmunitaria del traumatismo quirúrgico<sup>23-26</sup>.

A principios de los noventa varios EPA demostraron, en pacientes sometidos a cirugía de cáncer del tracto gastroin-

testinal superior, una reducción de las infecciones posquirúrgicas y de las complicaciones de la herida cuando se administraba en el postoperatorio inmediato una dieta suplementada con arginina, ácido ribonucleico (ARN) y ácidos grasos omega-3<sup>27-29</sup>. Pero no todos los trabajos de ese momento detectaron beneficios evidentes. Heslin et al<sup>29</sup> obtuvieron conclusiones no significativas sobre la reducción de las complicaciones posquirúrgicas, pero en su estudio los pacientes del grupo inmunonutrido no alcanzaron más que el 30% de los requerimientos calculados, lo que pudo justificar dichos resultados<sup>29</sup>.

Más adelante Heys et al<sup>30</sup> realizaron un metaanálisis de 11 EPA, entre los que se incluyeron los de Daly et al y Senkal et al<sup>27,28,30,31</sup>, que comparaban la NE suplementada con nutrientes específicos con la nutrición estándar en pacientes gravemente enfermos o con cáncer gastrointestinal superior que hubiesen recibido NE en el postoperatorio inmediato, entre las 12 y las 72 h. En ninguno de esos estudios se diferenciaba claramente entre pacientes normo y malnutridos. Tras la revisión se concluyó que el soporte nutricional con nutrientes específicos disminuía el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas y reducía la estancia hospitalaria. Sin embargo, no se encontraron efectos sobre la mortalidad<sup>30</sup>. Se estableció que eran necesarios estudios más largos y con grupos de pacientes mejor seleccionados para poder apoyar estos resultados.

Posteriormente, se iniciaron estudios con utilización de la inmunonutrición no sólo posquirúrgica, sino perioperatoria, como el de Senkal et al, en 1999, que confirmó no sólo la reducción de las infecciones postoperatorias, sino además una disminución del coste global de la atención del enfermo, al no precisar tratamiento para las complicaciones<sup>31</sup>.

No existían trabajos que evaluaran el beneficio del uso de fórmulas especiales sobre la NE polimérica en pacientes, tanto normonutridos como malnutridos, sometidos a QT, RT o intervenidos de tumores del tracto gastrointestinal inferior, hasta que Braga et al realizaron un estudio EPA con 204 pacientes que iban a ser sometidos a cirugía mayor por un cáncer del tracto gastrointestinal tanto superior como inferior (gástrico, colorrectal y pancreático). Estos autores demostraron diferencias significativas en el grupo con fórmula enteral suplementada, tanto en la síntesis de proteínas viscerales como en la reducción del número de infecciones postoperatorias, y además objetivaron una estancia hospitalaria menor<sup>32</sup>.

La limitación que encontramos en este trabajo, así como en la mayoría de los trabajos de la pasada década, es que no diferenciaban entre pacientes normo y malnutridos. A pesar de ello, los resultados sugerían que la inmunonutrición enteral era eficaz sin tener en cuenta el grado de desnutrición, ya que también en el grupo de pacientes gravemente malnutridos el número de complicaciones era menor. Pero eran necesarios estudios que definieran los resultados según el estado nutricional del enfermo.

A partir de 2002 identificamos 2 trabajos sobre pacientes oncológicos que presentaban malnutrición moderada-grave. Braga et al realizaron un EPA en 150 pacientes malnutridos con una neoplasia del tracto gastrointestinal superior e inferior. Los pacientes se dividieron en 3 grupos de forma aleatoria: uno de ellos recibió NE pre y postoperatoria suplementada con arginina, ácidos grasos omega-3 y ARN; otro sólo recibió NE posquirúrgica temprana estándar, y el tercer grupo recibió, durante los 7 días previos a la cirugía, NE similar a la del primer grupo, pero en el postoperatorio inmediato ésta fue sustituida por NE estándar. Sus resultados apoyan las conclusiones ya obtenidas por otros autores sin tener en cuenta el estado nutricional: reducción del número de infecciones postoperatorias y menor estancia hospitalaria

(nivel de evidencia II)<sup>33</sup>. Más recientemente, un grupo canadiense de investigadores ha publicado un EPA con 305 pacientes malnutridos con una neoplasia gastrointestinal, en el que evalúan de nuevo la efectividad de la inmunonutrición utilizada en el preoperatorio (5 días), por vía oral, y en el pre y postoperatorio, en comparación con un tratamiento convencional. Sus resultados son similares a los obtenidos por Braga et al<sup>33</sup>.

En conclusión, con un grado de recomendación B, la NE con inmunomoduladores en el período perioperatorio (pre y posquirúrgica) es una estrategia nutricional en pacientes malnutridos que van a ser intervenidos de una neoplasia gastrointestinal<sup>34</sup>.

Los beneficios obtenidos de la suplementación con una sola sustancia son más difíciles de demostrar, de ahí que el número de estudios sea muy limitado.

La administración de L-glutamina se ha estudiado en pacientes (normonutridos) a los que se ha realizado un trasplante de médula ósea. En un reciente metaanálisis publicado por la biblioteca Cochrane sobre el soporte nutricional en los pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea, no se han encontrado estudios que permitan evaluar la efectividad de la NE frente a la NPT, o viceversa. Los estudios que comparan la NPT suplementada con L-glutamina frente a la NPT estándar demuestran una tasa de infecciones menor y un acortamiento de la estancia hospitalaria, aunque no se han visto un aumento de la supervivencia a largo plazo (nivel de evidencia I)<sup>35</sup>. Por tanto, en los pacientes que precisan una intervención nutricional en los que no sea posible realizar un soporte con NE se recomienda utilizar NPT suplementada con glutamina.

Solamente hemos identificado un EPA que evalúe el efecto de la arginina como única sustancia suplementada en el período perioperatorio. La población incluida era una muestra de 90 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, gravemente malnutridos, que recibieron NE enriquecida con arginina durante los 9 días previos a la cirugía. No encontraron diferencias significativas en la reducción del número de complicaciones posquirúrgicas, en la mejoría de la respuesta inmunitaria o del estado nutricional entre el grupo que recibía la fórmula especial de NE y el grupo tratado con NE estándar<sup>36</sup>.

Con respecto a los ácidos grasos omega-3 se están investigando los beneficios potenciales del aceite de pescado. Sabemos que contiene 2 ácidos grasos poliinsaturados, llamados ácido docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA). Este último es su componente activo. Estudios *in vitro* sugieren que el EPA es capaz de atenuar la actividad biológica del factor movilizador de lípidos (LMF) y del factor inductor de la proteólisis (PIF), inhibiendo la lipólisis y la degradación de la proteína muscular inducida por el tumor<sup>37</sup>. Por ello, se han realizado distintos trabajos que buscan encontrar en el aceite de pescado un efecto anticaquexia, es decir, no sólo una forma de evitar la progresión de la caquexia sino un modo de revertirla.

Desde mediados de los años noventa, distintos autores han realizado ensayos, de nivel III y IV, evaluando el efecto de la utilización de ácidos grasos poliinsaturados (AEP ± ADE y/o ácido linoléico) sobre los mediadores del consumo tisular, la pérdida de peso, la movilización del tejido muscular y adiposo, el apetito y la calidad de vida en pacientes caquéticos con cáncer de páncreas no reseccable<sup>38-41</sup>.

Todos ellos sugieren que el uso de AEP podría revertir la caquexia del cáncer, ya que es capaz de modular no sólo la respuesta inmunitaria sino los factores responsables de las alteraciones del metabolismo y de la composición corporal<sup>38-43</sup>. Además, se sugiere que es capaz de mejorar la calidad de vida del paciente al frenar la pérdida de peso e incre-

mentar la masa muscular<sup>39,40</sup> y prolongar su supervivencia<sup>42</sup>. Sin embargo, muchos de los estudios citados son de poca calidad metodológica, con pequeña muestra de pacientes, y utilizan dosis variables de AEP.

Sólo hemos identificado un estudio de nivel I, realizado por Fearon et al con 200 enfermos caquéticos por cáncer de páncreas avanzado<sup>43</sup>. En él se evaluaba el efecto de un suplemento nutricional hipercalórico e hiperproteico enriquecido con AEP, administrado durante 8 semanas, sobre la pérdida de peso, la masa muscular y la calidad de vida en comparación con un suplemento isocalórico e isoproteico. Los resultados encontraron que en ambos grupos se frenaba la reducción ponderal. Al evaluar la ganancia de peso en relación con la ingesta de AEP se evidenció una correlación significativa entre la cantidad de ácido graso ingerido y el incremento del peso y de la masa muscular, lo que sugirió que sí hay una ganancia ponderal y de masa muscular en la población suplementada, si se toma en suficiente cantidad. Esa correlación no era estadísticamente significativa en el grupo que no recibió AEP<sup>43</sup>. Estudios más recientes, de nivel III y IV, también apoyan que la estabilización y la ganancia del peso están relacionadas con la cantidad de AEP administrada y tolerada por el paciente<sup>45</sup>.

Está pendiente de publicación un protocolo Cochrane sobre la efectividad (reducción de la pérdida de peso, mejora de la calidad de vida y aumento de la supervivencia) del aceite de pescado en los pacientes con cáncer incurable que padecen caquexia<sup>1</sup>.

Creemos que las fórmulas enterales enriquecidas con AEP pueden tener un efecto beneficioso en la caquexia por cáncer avanzado, mejorando la composición corporal y la calidad de vida del paciente, pero son necesarios más trabajos de nivel de evidencia I que permitan establecer sus indicaciones (grado de recomendación C).

### Fármacos antianorexígenos

En cuanto a la eficacia de los fármacos orexígenos en la recuperación del estado nutricional, hemos obtenido los siguientes resultados:

– El acetato de megestrol ha demostrado, en EPA, inducir un aumento del apetito y del peso corporal en pacientes neoplásicos, a expensas de la masa grasa<sup>46-48</sup> (grado de recomendación B). No se han evaluado sus posibles efectos sobre la supervivencia. El rango de dosis utilizadas es grande, de 160-1.600 mg/día, y la dosis que parece más efectiva es de 480 mg/día. En un estudio en que se comparó la utilización de acetato de megestrol frente a su combinación con ibuprofeno, se encontró una mayor ganancia ponderal y mejores resultados en tests de calidad de vida en los pacientes tratados con ambos fármacos (grado de recomendación C)<sup>49</sup>.

– El acetato de medroxiprogesterona ha demostrado aumentar el apetito (grado de recomendación B). Sin embargo, su efecto sobre la ganancia de peso o mejoría de la calidad de vida no ha sido demostrado con claridad (grado de recomendación C)<sup>48,50</sup>. La dosis mínima utilizada en los ensayos es de 200 mg/día.

– Los corticoides son claros potenciadores del apetito (grado de recomendación B). Existen estudios con dexametasona, prednisolona, metilprednisona y metilprednisolona. Su uso está limitado por importantes efectos secundarios<sup>49,50</sup>.

– Existen datos discordantes sobre el efecto orexígeno la ciproheptadina, y además su utilización se acompaña de frecuentes efectos secundarios<sup>19,48,50</sup>.

– El dronabinol (derivado sintético de la marihuana), utilizado inicialmente como antiemético en pacientes oncológicos,

en estudios no aleatorizados ni controlados produjo aumento del apetito y del peso (grado de recomendación C).

– El sulfato de hidrazida no es un fármaco estimulador del apetito (grado de recomendación A).

Otros fármacos, como la metoclopramida, la nandrolona y la pentoxifilina, también se han estudiado, pero no han demostrado un efecto orexígeno claro<sup>19</sup>.

### CONCLUSIONES

La mayoría de los metaanálisis publicados determinan que muchos de los estudios existentes tienen serios defectos en su diseño. Esto limita la posibilidad de establecer conclusiones definitivas. En general, los datos no logran demostrar los beneficios clínicos que el soporte nutricional proporciona en la mayoría de los pacientes con cáncer. El soporte nutricional tiene un efecto terapéutico beneficioso en enfermos con cáncer, pero está limitado a un pequeño grupo con malnutrición moderada-grave.

Como hemos visto, existen suficientes estudios de nivel I que permiten establecer que el soporte nutricional en el paciente con cáncer durante el tratamiento con QT, RT y/o cirugía no debe utilizarse de forma sistemática. Igualmente, existe evidencia sobre el beneficio potencial de las fórmulas enriquecidas con inmunomoduladores durante el perioperatorio.

En lo referente a la utilización de las fórmulas enterales suplementadas con AEP, la ausencia de estudios de nivel I no nos permite establecer una recomendación mayor.

Es necesario desarrollar más estudios prospectivos que, en lugar de utilizar la morbimortalidad y la estancia hospitalaria como parámetros indicadores de efectividad, evalúen también los beneficios de la nutrición sobre el estado nutricional, la composición corporal, la capacidad funcional, la calidad de vida y la supervivencia del enfermo. Asimismo, es preciso que los estudios se dirijan a pacientes gravemente malnutridos, ya que es la población en la que más beneficios se podrían demostrar.

### AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento a Juan Medino y Monserrat González, del Servicio de Biblioteca del Hospital de Fuenlabrada, por su inestimable ayuda.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition*. 2001;17:438-42.
2. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:862-71.
3. Giacosa A, Frascio F, Sukkar SG, Roncella S. Food intake and body composition in cancer cachexia. *Nutrition*. 1994;12 Suppl 1:20-3.
4. De Wys WA, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennet JM, Bertio JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med*. 1980;69:491-7.
5. Wigmore SJ, Plester CE, Richardson RA, Fearon KCH. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1997;75:106-9.
6. Nelson KA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Semin Oncol*. 2000;27:64-8.
7. Todorov P, Cariuk P, McDewitt T, et al. Characterization of cancer cachectic factor. *Nature*. 1996;379:739-42.
8. Mantovani G, Macciò A, Massa E, Madeddu C. Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs*. 2001;61:499-514.
9. Tisdale MJ. The "cancer cachectic factor". *Support Care Cancer*. 2003;11:73-8.
10. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *JPEN*. 1997;21:133-56.
11. Evans WK, Nixon DW, Daly JM, Ellenberg SS, Gardner L, Wolfe E, et al. A randomized study of oral nutritional support versus ad lib nutritional intake during chemotherapy for advanced colorectal and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1987;5:113-24.

12. ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients. *JPEN*. 2002;26 Suppl: ISA-138.
13. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN*. 1987;11:8-13.
14. Souba WW. Drug therapy: nutritional support. *N Engl J Med*. 1997;336:41-8.
15. Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: what do the data really show? *Nutr Clin Pract*. 1994;9:91-100.
16. Klein S, Simes J, Blackburn GL. Total parenteral nutrition and cancer clinical trials. *Cancer*. 1986;58:1378-86.
17. McGeer AI, Detsky AS, O'Rourke KO. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy. A meta-analysis. *Nutrition*. 1990;6:233-40.
18. American College of Physicians. Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1989;110:734-6.
19. Barrera R. Nutricional Support in Cancer Patients. *JPEN*. 2002;26: 63S-71.
20. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients: a randomised clinical trial. *JPEN*. 2000;24:7-14.
21. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2001;58:1487-92.
22. Bruce DM, Bremner CG, Park KGM, Heys SD, DeMeester TR. Perioperative nutrition for patients undergoing resection of oesophageal, gastric and pancreatic malignancy (Protocol for a Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
23. Kemen M, Senkal M, Homann HH, et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine, omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact<sup>®</sup>. *Crit Care Med*. 1995;23:652-9.
24. Senkal M, Kenen M, Omán HH, et al. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur J Surg*. 1995;161:115-22.
25. Braga M, Gianotti L, Cestari A, Vignali A, Pellegatta F, Dolci A, et al. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg*. 1996;131:1257-65.
26. Gianotti L, Braga M, Vignali A, Balzano G, Zerbi A, Bisagni P, et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasm. *Arch Surg*. 1997;132:1222-30.
27. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg*. 1995;221:327-38.
28. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geir B, Spath G, Wulfert D, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: Clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med*. 1997;25:1489-96.
29. Heslin MJ, Latkany L, Leung D, et al. A prospective randomized trial of early enteral feeding after resection of upper GI malignancy. *Ann Surg*. 1997;226:567-80.
30. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg*. 1999;229:467-77.
31. Senkal M, Zumbobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg*. 1999;134:1309-16.
32. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg*. 1999;134:428-33.
33. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, et al. Nutritional approach in malnourished surgical patients. *Arch Surg*. 2002;137:174-80.
34. Moskovitz DN, Kim YI. Does perioperative immunonutrition reduce postoperative complications in patients with gastrointestinal cancer undergoing operations? *Nutr Rev*. 2004;62:443-7.
35. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. The Cochrane Library. Chichester: John Wiley & Sons; 2004;4:1-53.
36. Van Bokhorst DE, Van Der Schueren MA, Quak JJ, Von Blomberg-van der Flier BM, Kuik DJ, Langendoen SI, et al. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:323-32.
37. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KCH. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1999;81:80-6.
38. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KC. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci (Lond)*. 2000;98:389-99.
39. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 2000;36:177-84.
40. Barber MC, Fearon KC, Tisdale MJ, McMillan DC, Ross JA. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer*. 2001;40:118-24.
41. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zombos NC, Kal-farentzos F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. *Cancer*. 1998;82:395-402.
42. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with  $\omega$ -3 fatty acids. *Br J Cancer*. 2004;90:996-1002.
43. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense  $\omega$ -3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut*. 2003;52:1479-86.
44. Burns CP, Halabi S, Clamon G, Kaplan E, Hohl RJ, Atkins JN, et al. Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer*. 2004;101:370-8.
45. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Oral eicosapentaenoic acid (an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia (Protocol for a Cochrane Review). *Cochrane Pain, Palliative Care and Supportive Care Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. En: *The Cochrane Library*. Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
46. Westman G, Bergman B, Albertsson M, Kadar L, Gustavsson G, Thanning L, et al. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer. Effects on the quality of life: a placebo-controlled, randomised, multicentre trial. *Eur J Cancer*. 1999;35:586-95.
47. Luprinzi CI, Schaid DJ, Dose AM, Burpharm NL, Jensen MD. Body composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol*. 1993;12:400-8.
48. Desport JC, Blanc-Vicent MP, Gory-Celabaere G, Bachmann P, Beal J, Benamouzig R, et al. Standards, options et recommandations (SOR) pour l'utilisation des médicaments orexigènes en cancérologie. *Bull Cancer*. 2000;87:315-28.
49. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KCH, O'Gorman P, Wright CE, McArdle CS. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer*. 1999;79:495-500.
50. Desport JC, Gory-Celabaere G, Blanc-Vicent MP, Bachmann P, Beal J, Benamouzig R, et al. Standards, options and recommendations for the use of appetite stimulants in oncology (2000). *Br J Cancer*. 2003;89 Suppl 1:98-100.

# Asistencia nutricional al paciente oncológico

*Una forma de mejorar su calidad de vida*

Tanto el proceso canceroso en sí como el tratamiento antineoplásico tienen efectos negativos en el estado nutricional del paciente oncológico. En estos enfermos, la atención nutricional individualizada, desde el mismo momento del diagnóstico, puede mejorar su calidad de vida, la tolerancia al tratamiento y su resistencia a las infecciones.

M. JOSÉ GONZÁLEZ CORBELLA

DOCTORA EN FARMACIA.





Los avances en el tratamiento del cáncer están convirtiendo, en muchos casos, esta enfermedad en una enfermedad crónica que requiere de una constante atención nutricional. La desnutrición y anorexia, incluso graves, no son exclusivas del paciente terminal y pueden aparecer ya en los primeros estadios de crecimiento tumoral. De hecho, en el 50-80% de enfermos de cáncer hay una pérdida acusada y repentina de peso al diagnosticarse la enfermedad. La desnutrición aumenta, claramente, su morbilidad y mortalidad, lo que disminuye la tolerancia a los tratamientos y su calidad de vida. En consecuencia, siempre resultará aconsejable una temprana evaluación de la ingesta alimentaria, incluso en pacientes que inicialmente están bien nutridos. La etiología de este tipo de desnutrición es compleja y el efecto de las medidas nutricionales adoptadas será muy variable en función de lo avanzada que esté la enfermedad, del momento del diagnóstico, del tipo de proceso canceroso y de su localización. Aunque todavía no parece posible revertir situaciones de desnutrición extrema por cáncer, las investigaciones actuales en el campo de la nutrición encaminan sus estudios en esta dirección, probando componentes específicos de la dieta que puedan modificar la respuesta inmunológica o inflamatoria del paciente oncológico. Los tratamientos del cáncer provocan, a su vez, pro-

**Tabla 1. Efectos de la desnutrición en el cáncer**

Deterioro de la calidad de vida
Aumento de la depresión y ansiedad
Disminución de la tolerancia al tratamiento
Disminución de la masa muscular
Deterioro del sistema inmunitario
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amplifica la inmunodepresión del tratamiento</li> <li>• Infecciones</li> </ul>
Deterioro de la síntesis proteínica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificulta la cicatrización posquirúrgica</li> <li>• Dificulta la reparación de tejidos</li> <li>• Disminuye la síntesis de enzimas digestivas: malabsorción</li> </ul>

blemas nutricionales que abocan aún más al paciente a la desnutrición y a una pérdida de calidad de vida. Todas las medidas dietéticas que mejoren la tolerancia y respuesta al tratamiento antineoplásico, el estado inmunológico y nutricional del paciente y su calidad de vida pueden llegar a mejorar, en cierto modo, su pronóstico. A continuación, tras un repaso a los efectos del cáncer y de su tratamiento en el estado nutricional del paciente (tabla 1), veremos las diferentes herramientas nutricionales para mejorarlo.

## Efectos del proceso canceroso en el estado nutricional

La máxima expresión de desnutrición caloricoproteínica en el cáncer es un síndrome llamado caquexia por cáncer. Este síndrome se caracteriza por una importante y progresiva pérdida de peso y masa muscular, anorexia, astenia y fatiga. La pérdida de masa muscular no afecta tan solo al músculo esquelético, sino también al músculo cardíaco, lo que puede colaborar a ese 20% de fallecimientos por fallos cardíacos en enfermos cancerosos.

### Anorexia

La anorexia es frecuente en el paciente con cáncer y puede llegar a ser grave. Aunque la anorexia siempre aparece en la caquexia, no parece que pueda explicar por sí sola el síndrome, cuyas causas implicarían cambios en el metabolismo de los principios inmediatos. La anorexia no aparece en todos los tipos de cáncer, pero es un síntoma que siempre está presente cuando el cáncer está avanzado y se disemina. La sensación temprana de saciedad y disminución del apetito pueden intensificarse con el dolor, las náuseas y vómitos provocados por el tratamiento, la depresión, ansiedad y miedo. A veces, pueden aparecer alteraciones en el sentido del gusto y del olfato, con una disminución en la percepción del sabor dulce y una ma-

yor sensibilidad para el sabor agrio, salado y sobre todo amargo. En consecuencia, puede aparecer un rechazo a las carnes y aversión a determinados alimentos por su sabor u olor. Todo ello contribuirá aún más a la anorexia.



Todas las medidas dietéticas que mejoren la tolerancia y respuesta al tratamiento antineoplásico, el estado inmunológico y nutricional del paciente y su calidad de vida pueden llegar a mejorar, en cierto modo, su pronóstico



## Cambios metabólicos

Los cambios metabólicos que presenta el paciente con caquexia por cáncer son diferentes de los presentes en el ayuno, a pesar de la malnutrición, y son más parecidos a los que tienen lugar en respuesta a una inflamación, infección o traumatismo. La lipólisis y el recambio proteínico tisular están aumentados; asimismo, se produce un aumento en la utilización hepática del lactato producido en gran cantidad por el tumor. La disminución en la captación y uso de la glucosa, producida especialmente en los tejidos musculares, produce un estado relativo de resistencia a la insulina. Durante mucho tiempo se pensó que estos cambios metabólicos los producía algún factor segregado por el tumor o por la competencia por los nutrientes de las células del tumor para su propio crecimiento, pero actualmente se considera que proceden principalmente de la respuesta del paciente al crecimiento tumoral. Todos estos cambios parecen promovidos por citocinas (principalmente el factor necrótico tumoral- $\alpha$ ), factores humorales y tumorales (fig. 1). En el paciente oncológico no siempre la atención y suplementación nutricional es capaz de revertir este proceso catabólico. Esto se debe a la complejidad del síndrome y a que, en general, se actúa cuando ya la pérdida de peso es muy importante. Actualmente, se está estudiando la eficacia de la suplementación nutricional enriquecida con agentes que puedan frenar e incluso revertir el proceso, como los ácidos grasos omega-3. La idea sería administrar nutrientes específicos que estimulen la síntesis de proteínas, reduzcan el catabolismo proteínico y ayuden a la movilización lipídica. Sin embargo, algunos cánceres producen, además, otros desequilibrios metabólicos, como la hipercalcemia en el de mama, pulmón y páncreas con metástasis óseas u otros cánceres en los que se forman péptidos parecidos a la hormona paratiroidea.

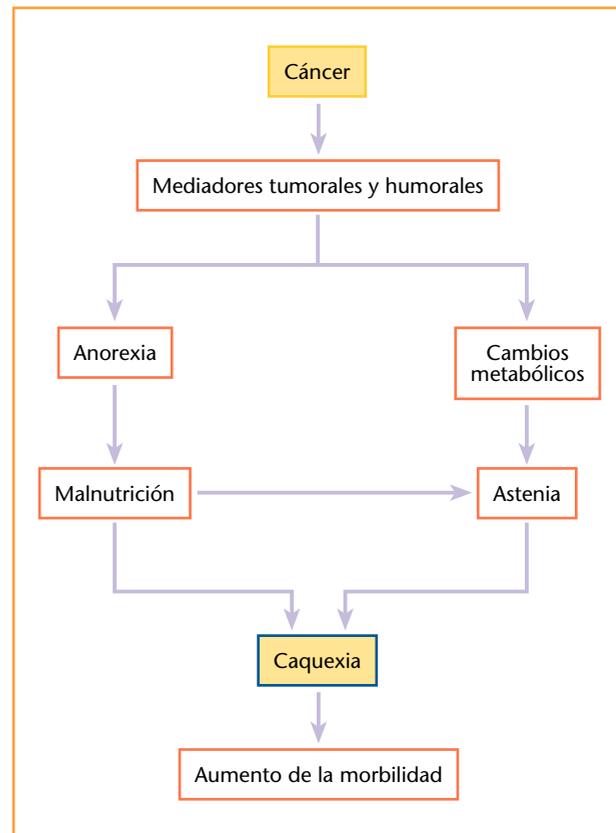


Fig. 1. Alteraciones metabólicas relacionadas con la respuesta anoréxica (Fuente: Argilés JM et al; 2006).

## Alteración mecánica o funcional del aparato digestivo

Cuando hay un tumor en el aparato digestivo o en sus proximidades, pueden producirse alteraciones físicas que interfieran la alimentación normal del paciente.

## Efectos del tratamiento antineoplásico en el estado nutricional

El tratamiento antineoplásico puede incluir quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, trasplante medular y/o cirugía. Todos estos tratamientos pueden tener efectos secundarios que colaboren al deterioro nutricional del paciente. La tabla 2 resume los efectos nutricionales adversos tras los tratamientos oncológicos.

Los efectos secundarios de la quimioterapia serán más o menos intensos y duraderos según el agente antineoplásico, su dosis y la duración del tratamiento. La mayoría contribuye a la anorexia y algunos fármacos degradan los tejidos gastrointestinales y favorecen la pérdida urinaria excesiva de proteínas, calcio y potasio.

Las lesiones de la radioterapia se intensifican cuando se combina con la quimioterapia. Generalmente, los efectos secundarios de la radioterapia aparecen en las dos primeras semanas de comenzar el tratamiento y desaparecen tras 2-4 semanas de finalizarlo, pero algunos de ellos pueden llegar a cronificarse, como la xerostomía, úlceras y alteraciones de olfato y gusto en la radioterapia de cabeza y cuello o la enteritis provocada por la radioterapia abdominal o torácica que puede, incluso, desaparecer momentáneamente y reaparecer tras años o meses.

En la mayoría de pacientes oncológicos expuestos a cirugía se da ya la malnutrición, que se sumará al mayor requerimiento de nutrientes que provoca el estrés



**Tabla 2. Resumen de los efectos nutricionales adversos de los tratamientos antineoplásicos**

CIRUGÍA	RADIOTERAPIA	QUIMIOTERAPIA
Alteraciones de la masticación y deglución	Alteraciones de la masticación y la deglución	Alteraciones del olfato y del gusto
Estenosis esofágica	Mucositis	Náuseas
Fístulas	Xerostomía	Vómitos
Diarreas	Odinofagia	Estomatitis
Malabsorción	Colitis	Mucositis
Déficit vitamínico y mineral	Proctitis	Calambres abdominales
Síndrome del vaciamiento rápido	Fístulas	Diarrea
Síndrome del intestino corto	Vómitos	Malabsorción
	Diarrea	Estreñimiento
	Enteritis	Anorexia
	Osteorradionecrosis	

Fuente: García-Luna et al (2006).

metabólico de la propia intervención. La cirugía del tracto digestivo puede causar numerosos efectos, muy importantes, para la correcta alimentación del paciente. En la gastrectomía es bastante frecuente el «síndrome del vaciamiento gástrico». En este síndrome, los alimentos y bebidas pasan hacia el intestino delgado muy rápido. Las consecuencias son variables, primero suele presentarse hartazgo y náuseas tras las comidas. Esto ocurre por varias causas, por un lado la distensión del intestino delgado y, por otro, el aporte de líquidos de la circulación sanguínea al intestino. La resistencia vascular periférica provoca un estancamiento de la sangre en las vísceras y como resultado rubor, taquicardia, mareos y sudor. Tras 30-60 min de la comida, la fermentación

colónica produce meteorismo, flatulencia, calambres abdominales y diarrea. Después de 1-3 h, se presenta hipoglucemia alimentaria. El nivel de insulina aumenta y con ello se produce la disminución de la glucemia. La resección de más de la mitad del intestino delgado da lugar a otro síndrome, «el síndrome del intestino corto», que incluye pérdida de peso, desequilibrio electrolítico, malabsorción, acidez, cálculos y a veces acidosis láctica. El síndrome reviste mayor o menor gravedad en función de la edad del paciente, el estado de la zona sana, la longitud del intestino reseccionado, pérdida de colon e ileon distal y la pérdida de la válvula ileocecal. Si la resección intestinal ha sido importante, la diarrea producida suele complicarse a su vez con estorrea.

## Atención nutricional en el cáncer

Según la situación clínica de cada paciente, la nutrición será oral, enteral o parenteral. En la tabla 3 se relacionan las principales estrategias frente a problemas para una alimentación oral normal en pacientes oncológicos.

### Intervención dietética

Si el aparato digestivo funciona correctamente, la vía oral es la más segura y eficaz. Normalmente, las molestias ocasionadas por el cáncer obligarán a modificar la elección de los alimentos, la presentación de la comida o su preparación culinaria (tabla 4). La dieta se adaptará a cada situación particular e intentaremos satisfacer las preferencias del paciente. Normalmente, será una dieta caloricoproteínica, con un incremento calórico del 15-40% respecto a la dieta de una persona sana, con un 15-20% de proteínas de al-



Normalmente, las molestias ocasionadas por el cáncer obligarán a modificar la elección de los alimentos, la presentación de la comida o su preparación culinaria

**Tabla 3. Estrategias frente a problemas para una alimentación oral normal**

PROBLEMA	SOLUCIÓN
<b>Alteraciones del gusto</b>	Saborizantes, sazoadores, suplementos energéticos, productos lácteos, alimentos fríos y evitar los alimentos energéticamente pobres
<b>Alteraciones del olfato</b>	Alimentos poco aromáticos y fríos o a temperatura ambiente
<b>Aversión a la carne roja</b>	Otras fuentes proteínicas con alto valor biológico (huevo, pescado, pollo) y preparar la carne con frutas o salsas muy dulces
<b>Estomatitis, mucositis, esofagitis</b>	Alimentos líquidos o blandos, de gusto suave, tibios o a temperatura ambiente, evitar carnes, alimentos ácidos, duros, fibrosos, granulados y crujientes o crudos
<b>Xerostomía y poca salivación</b>	Preparados artificiales de saliva, estimulantes de la secreción salivar (chicle, gotas de limón), alimentos blandos y cremosos y líquidos abundantes
<b>Diarrea y dolor abdominal</b>	Alimentos sin lactosa, bajos en grasa y fibra. Disminuir el consumo de legumbres, polioles, fructosa, sacarosa y cafeína
<b>Estreñimiento</b>	Alimentos ricos en fibra y líquidos abundantes
<b>Estetorrea</b>	Incorporar a la dieta triglicéridos de cadena media, abundantes en la grasa láctea, el aceite de coco y de palma
<b>Náuseas y vómitos</b>	Comidas ligeras, frecuentes y reposadas, alimentos fríos o a temperatura ambiente, poco grasos y condimentados, de poco olor
<b>Disfagia</b>	Si es posible, comidas pequeñas y frecuentes, más abundantes por la mañana
<b>Pérdida de apetito</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comidas frecuentes, atractivas, de fácil deglución y energéticas</li> <li>• Desayunos completos: aprovechar las horas en que más hambre se tenga para tomar alimentos más nutritivos</li> <li>• Dieta rica en grasa antes de la terapia antineoplásica y rica en glucosa durante la terapia</li> <li>• Uso de suplementos energéticos hiperproteínicos y estimulantes del apetito</li> </ul>

to valor biológico y un 25-30% de lípidos. De ellos, un máximo del 10% saturados. Es importante que la alimentación sea saludable y rica en nutrientes. El apetito no debería saciarse con alimentos poco nutritivos como bollería y golosinas. Si está indicado administrar suplementos nutricionales, deben darse cuanto antes, adaptándolos a las necesidades metabólicas y síndromes del paciente. En el mercado hay suplementos que contienen todos los nutrientes esenciales en la proporción adecuada y otros son hipercalóricos o hiperproteínicos. Para que al paciente le resulten apetecibles podemos elegir entre un amplio surtido de suplementos nutricionales con distintas características físicas de sabor, olor, consistencia y aspecto.

A no ser que lo especifique el médico, cuando el paciente va a someterse a un tratamiento de quimioterapia no es aconsejable que vaya en ayunas. Una comida nutritiva, de fácil digestión y sin excitantes, un par de horas antes parece lo más recomendable.

Los tumores gastrointestinales o abdominales obstruyen segmentos de tubo digestivo y se recomiendan dietas restringidas en fibra, disminuyéndose el contenido de verduras, frutas y cereales integrales. Tras la cirugía gástrica, la ingesta de alimentos y bebidas se suspende hasta que se restablece la función

gastrointestinal. Cuando esto ocurre, y tras el período de cicatrización, se introducen comidas ligeras y frecuentes de alimentos blandos, bajos en grasa, pero de contenido elevado en proteínas e hidratos de carbono de absorción lenta. La digestión no es eficiente por alteraciones en la velocidad de paso del bolo al intestino y a la liberación de hormonas y enzimas intestinales. Suele ser frecuente la intolerancia a la lactosa y puede haber estetorrea, diarrea, anemia, osteoporosis y deficiencias de vitaminas y minerales.

En la enteritis por radiación resulta beneficioso mantener las heces blandas y, por ello, la dieta debe incluir cantidades modestas de fibra, y esta fibra debe ser de partículas pequeñas.

La tabla 4 resume las medidas aconsejables cuando se presenta el síndrome del vaciamiento rápido.

Si está indicado administrar suplementos nutricionales, deben darse cuanto antes, adaptándolos a las necesidades metabólicas y síndromes del paciente



**Tabla 4. Consejos nutricionales en el síndrome del vaciamiento rápido**

- Comidas ligeras y frecuentes
- Evitar los líquidos en las comidas, tomarlos en pequeños volúmenes entre comidas
- Dieta rica en alimentos proteínicos, moderada en grasa y energética, con hidratos de carbono de absorción lenta si se toleran
- Dieta limitada en hidratos de carbono de absorción rápida
- Consumo de alimentos ricos en fibra soluble con partículas de pequeño tamaño
- Acostarse o reclinarse tras las comidas durante 1 h
- Evitar alimentos ricos en lactosa

### Nutrición artificial

Si el paciente conserva la función del tubo digestivo, es preferible la nutrición enteral a la nutrición parenteral. La nutrición enteral puede administrarse en el domicilio del paciente, no requiere vigilancia intensiva ni asistencia especializada y tiene un menor coste y tasa de complicaciones que la nutrición parenteral. El cáncer es el diagnóstico más frecuente en pacientes que comienzan nutrición enteral en el hogar. Algunos de ellos, como los que arrastran la secuela de una enteritis crónica por la radiación, pueden tener el cáncer ya curado y seguir necesitando nutrición artificial en el hogar. En la nutrición enteral domiciliaria debe haber un equipo multidisciplinar, que incluya al farmacéutico y que valore la adaptación al



Estudios muy prometedores sugieren que los suplementos nutricionales enriquecidos con EPA podrían ser capaces no sólo de aumentar la ingesta dietética, sino, incluso, revertir las anomalías metabólicas asociadas a la anorexia-caquexia del cáncer

soporte nutricional y las complicaciones que puedan aparecer. La administración puede realizarse vía oral, por sonda nasogástrica, por gastrostomía o por yeyunostomía. El método y horario de administración de la fórmula deben ajustarse de modo que el paciente pueda conservar al máximo su estilo de vida. Los tres métodos más empleados son la infusión continua, la intermitente y la que es en bolos o jeringas. Una variable de la infusión continua es la cíclica, cuando se realiza en 8-10 h nocturnas. Tanto una como otra pueden realizarse por gravedad o mediante bombas para nutrición enteral. En la nutrición intermitente la administración de la dieta puede realizarse en 4-5 tomas de unos 15-30 min. La fórmula administrada en la nutrición artificial debe tener mayor densidad calórica y concentración proteínica y lipídica de lo recomendado habitualmente, así como una menor concentración de hidratos de carbono. No se recomienda nunca utilizar dietas de cocina trituradas y tamizadas. Las dietas más utilizadas son las poliméricas con fibra, es decir, aquellas en las que la proteína está intacta. En casos de malabsorción y cuando la nutrición es transpilórica se utilizan las dietas peptídicas, con la fracción nitrogenada en forma de oligopéptidos. Algunas formulaciones están suplementadas en ácido eicosapentaenoico (EPA), glutamina o arginina, para modular la respuesta inflamatoria e inmunológica. Estudios muy prometedores sugieren que los suplementos nutricionales enriquecidos con EPA podrían ser capaces no sólo de aumentar la ingesta dietética, sino, incluso, revertir las anomalías metabólicas asociadas a la anorexia-caquexia del cáncer. En consecuencia, también se está estudiando la adición de aceite de pescado (rico en EPA) a los suplementos nutricionales. Otros sustratos, como aminoácidos ramificados, leucina, arginina, metionina, vitamina E y vitamina C también se estudian por su posible papel beneficioso para estos pacientes.

### Fármacos estimuladores del apetito

Hay muchos estudios que evalúan la eficacia de fármacos estimuladores del apetito. De ellos, los realizados con acetato de megestrol, medroxiprogesterona y corticosteroides (fundamentalmente, prednisolona) son los que muestran unos mejores resultados. ■

### Bibliografía general

- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras M. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp.* 2006;21(supl. 3):4-9.
- Cancer E, Canovas G, Durán M, Álvarez J, Gorgojo JJ. Nutrición basada en la evidencia en el cáncer como enfermedad caquectizante. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(supl 2):91-6.
- García-Luna PP, Parejo J, Pereira. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp.* 2006;21(supl 3):10-6.

## Alimentación y cáncer

F. Robles-Agudo, F. Sanz-Segovia, J.M. López-Arrieta y M. Beltrán de la Ascensión

Unidad de Geriátrica. Hospital de Cantoblanco. Madrid. España.

---

### RESUMEN

El cáncer es la segunda causa de muerte en los países desarrollados. Su incidencia aumenta con la edad y la dieta es la causante en al menos un 30% de los casos. El riesgo es menor en poblaciones con un alto consumo de alimentos de origen vegetal. Es importante que reconozcamos que el cáncer, como otras enfermedades crónicas, se puede prevenir para reducir los años potenciales de vida perdidos y las tasas de incapacidad. Para conseguirlo disponemos de las guías alimentarias. Cuando la enfermedad se presenta podemos indicar modificaciones dietéticas para mejorar el estado nutricional del paciente, y en la fase terminal debemos respetar su opinión.

#### Palabras clave

Anciano. Nutrición. Cáncer.

---

### Diet and cancer

#### ABSTRACT

Cancer is the second cause of death in the developed world. Its incidence increases with age and diet is responsible for at least 30% of cases. The risk is lower in populations with a high consumption of foods of vegetable origin. To reduce the number of potential years of life lost and disability rates, it is important that we recognise that cancer, like other chronic diseases, can be prevented. To achieve this, dietary recommendations are available. When the disease develops, dietary modifications to improve the patient's nutritional status can be indicated. In the terminal phase of the disease, the patient's opinion should be respected.

#### Key words

The elderly. Nutrition. Cancer.

---

El riesgo de presentar un cáncer se incrementa con la edad. En las sociedades desarrolladas, el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y representa aproximadamente el 25% de las defunciones. Hay variaciones entre los países menos y más desarrollados en la incidencia de los diferentes tipos de cáncer. En los primeros son más frecuentes los cánceres de esófago, estómago, hígado y cavidad oral, y en los países más desarrollados los de pulmón, colon y próstata.

Estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte relación causal entre algunos tipos de cáncer y determinados hábitos de vida, como el tabaquismo y la exposición a contaminantes ambientales, y también con el consumo de alimentos. La dieta sería la causante de más de la tercera parte de los casos. Al mismo tiempo, algunos alimentos y/o nutrientes son protectores frente al cáncer. El papel patogénico de la dieta parece especialmente importante en los tumores del tracto gastrointestinal, mama, próstata y endometrio, aunque es difícil conocer con precisión cuál es el efecto atribuible a la dieta en el origen y desarrollo de los tumores por la interrelación de la dieta con otros factores: ambientales, genéticos y de estilo de vida.

### CARCINÓGENOS EN LA DIETA

En la dieta podemos encontrar diversas sustancias que tienen relación con el riesgo de presentar cáncer:

1. Micotoxinas: compuestos producidos por los mohos de algunos hongos durante el almacenamiento del maíz, el algodón y los cacahuetes. Las más conocidas son las aflatoxinas. Las aflatoxinas aparecen en malas condiciones de almacenamiento de cereales y frutos secos y son los carcinógenos hepáticos más potentes que se conocen en la actualidad<sup>1</sup>.

2. Compuestos N-nitrosos (nitrosamidas y nitrosaminas): las nitrosaminas no están de forma natural en los alimentos y se forman como resultado de la reacción entre las aminas de los alimentos y el nitrito sódico que llevan

---

Correspondencia: Dr. F. Robles-Agudo.  
La Bañeza, 43C, esc 1.<sup>a</sup>, 2 C. 28035. Madrid. España.  
Correo electrónico: roblesagudo@terra.es

Recibido el 24-08-04; aceptado el 26-10-04.

algunos de ellos, especialmente los alimentos curados, para mejorar su conservación. Los nitritos se utilizan como aditivos, pero la vía de producción de nitrosaminas más importante procede de la formación endógena de nitritos en el tubo digestivo a partir del nitrato presente en algunos alimentos, como las espinacas.

3. Hidrocarburos aromáticos policíclicos: están presentes en los alimentos que han sido cultivados en zonas con elevada contaminación ambiental debida a la combustión de derivados del petróleo o del carbón, y también en alimentos que han sido preparados a la brasa o ahumados. Las temperaturas muy altas en la preparación de los alimentos producen ciertas sustancias inductoras de cáncer. Cuando se cocina a la brasa y se alcanzan temperaturas del orden de 500 °C se produce la pirolisis de los hidratos de carbono y las grasas, principal causa de la aparición de estos compuestos.

4. Aminas aromáticas heterocíclicas: se forman durante el cocinado de carnes y pescados por reacción entre las proteínas y los azúcares.

5. Carcinógenos naturales: entre ellos están los nitratos de las espinacas, las hidralazinas de las setas o los alcaloides de la patata, pero ninguno de ellos supone un riesgo cuando el consumo de estos alimentos es moderado<sup>2</sup>.

## PAPEL DE LOS ALIMENTOS

Los alimentos pueden aumentar o disminuir el riesgo de presentar cáncer. El riesgo es menor en poblaciones con un alto consumo de frutas y hortalizas, pero las causas del cáncer son muy complejas y desconocidas, y es difícil apreciar la importancia de los distintos componentes de la dieta sin considerar otros factores que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad. Hay estudios que señalan que hasta un 50% de los cánceres pueden estar relacionados con la dieta, aunque comprobar qué alimento o nutriente puede ser el causante resulta complicado. También es frecuente constatar resultados antagónicos<sup>3</sup>.

Es necesario considerar que, en ocasiones, coexisten en el mismo individuo varias conductas de riesgo que se suman y aumentan la posibilidad de desarrollar un cáncer. En este sentido, las personas que fuman y consumen cantidades elevadas de alcohol tienen dietas más incorrectas, y todos estos factores pueden potenciar el riesgo de presentar diversos tipos de cáncer.

### Alimentos de origen animal

En algunas investigaciones se ha comprobado que la alimentación con un elevado contenido en carne podía asociarse con un aumento del riesgo de presentar cáncer gástrico. Tiene una particular importancia evitar las carnes preparadas con nitritos. Estos alimentos deberían

consumirse sólo ocasionalmente y acompañados de vitamina C para paliar los efectos de las nitrosaminas.

En estudios ecológicos se ha encontrado una asociación positiva entre un consumo elevado de carnes rojas y la mortalidad por cáncer de pulmón, mientras que la asociación sería inversa en relación con el consumo de productos lácteos<sup>4</sup>.

En estudios epidemiológicos se indica que las poblaciones que consumen dietas ricas en alimentos ahumados, salados y adobados presentan una mayor incidencia de cáncer de esófago y estómago. Esto se debe a su contenido en hidrocarburos aromáticos policíclicos<sup>5</sup>.

Se dispone de probables evidencias de que las conservas de carnes y pescados aumentan el riesgo de cáncer colorrectal<sup>5</sup>.

### Alimentos de origen vegetal

Hay evidencia probable de que las frutas y hortalizas disminuyen el riesgo de cáncer de cavidad oral, esófago, estómago y colorrectal<sup>5</sup>. También los cereales actúan como factores protectores de cáncer colorrectal.

En algunos estudios se ha encontrado, en pacientes con cáncer, un bajo consumo de col, brócoli y otros vegetales, y se ha señalado que el consumo regular de este tipo de alimentos se asocia con una reducción en el riesgo de presentar cáncer gastrointestinal y del tracto respiratorio. En estudios epidemiológicos se ha encontrado un papel protector del consumo elevado de frutas y verduras, especialmente para la verdura de hoja verde y/o coloreadas (ricas en vitamina C y/o betacarotenos), frente al cáncer de pulmón<sup>6</sup>. En un estudio europeo prospectivo reciente se confirma una asociación inversa entre el consumo de fruta y el riesgo de cáncer de pulmón, pero no se encuentra ninguna asociación con el consumo de verduras<sup>7</sup>.

Otros estudios indican que el aumento en la ingesta de cereales y vegetales se relaciona con una disminución del riesgo de presentar cáncer de próstata. Al mismo tiempo, en algunos trabajos no se observa una asociación entre el consumo de frutas y verduras y el cáncer de próstata<sup>8</sup>, y en otros se indica que la ingesta de fruta en conserva se asocia con un mayor riesgo de cáncer de estómago<sup>9</sup>.

El aumento en el consumo de otros alimentos de origen vegetal (soja, manzanas, cebollas, tomates crudos, etc.) se ha asociado con una menor incidencia de cáncer. Las frutas y verduras contienen vitaminas, selenio, fibra y otras sustancias fitoquímicas («no nutrientes») que tienen propiedades antioxidantes y anticancerígenas<sup>10</sup> (tabla 1). El contenido en licopeno, el pigmento rojo de los tomates, que es un antioxidante muy eficaz y que constituye una posible protección frente al cáncer, desaparece en gran medida después del calentamiento.

TABLA 1. Sustancias con potencial anticarcinógeno en frutas y verduras

Compuestos aliáceos	Isoflavonas
Diallil sulfuro	Genisteína
Allil-metil-disulfuro	Biocanina A
<b>Carotenoides</b>	Otros
Alfacaroteno	Isotiocianatos
Betacaroteno	Sulfurofano
Luteína	Otros
Licopeno	Terpenos
Curaminas	Ácido elágico
<b>Fibra dietética</b>	D-limoneno
Ditioltiones	Fitosteroles
Flavonoides	Inhibidores de la proteasa
Quercetina	Saponinas
Kempferol	<b>Selenio</b>
<b>Ácido fólico</b>	<b>Vitamina C</b>
Indol-3-carbinol	<b>Vitamina E</b>
Inoxitol hexafosfato	

Tomada de Steinmetz et al<sup>9</sup> y Forman et al<sup>28</sup>.

## Alcohol

Se dispone de evidencias convincentes de que la ingesta elevada de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de cavidad oral, faringe, laringe, esófago, hígado, colon y mama<sup>5,11</sup> y, posiblemente, también el cáncer de estómago y páncreas. En general, hay una relación dosis-respuesta positiva y lineal. Al combinar el alcohol con el tabaco se incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de boca, laringe y esófago.

## PAPEL DE LOS NUTRIENTES

Se ha observado que determinados componentes de los alimentos pueden modificar el desarrollo de procesos tumorales, por diversos mecanismos. Entre ellos destacan las vitaminas A, C y E, el selenio y las sustancias fitoquímicas con capacidad de inhibir algunos de los pasos implicados en la iniciación y el progreso de los tumores. Sin embargo, también se ha observado que el efecto protector demostrado por algunos alimentos, sobre todo de origen vegetal, muchas veces desaparece cuando se aporta el nutriente, en teoría causante, de forma aislada como suplemento, excepto en poblaciones con una alta incidencia de cáncer, por lo que debe haber una acción sinérgica entre sus componentes.

### Aporte calórico total

La obesidad se ha relacionado con una mayor incidencia de cáncer de colon, mama y endometrio. En este sentido, parece conveniente luchar contra la obesidad, evitar el excesivo consumo de calorías y de grasa y aumentar el

gasto energético mediante la realización de actividades físicas adecuadas a la edad y condición de cada sujeto.

### Grasa dietética

Es muy probable que la grasa dietética sea un factor determinante en el desarrollo del cáncer de mama. Una dieta rica en hidratos de carbono y baja en grasas podría disminuir el riesgo de cáncer de mama<sup>12</sup>.

En algunos estudios epidemiológicos se sugiere que las dietas ricas en grasa total y grasa saturada se relacionan con un aumento de riesgo de cáncer de pulmón y próstata.

En general, más que la cantidad total de grasa, lo que tiene mayor interés es el tipo de ácidos grasos, naturalmente dentro de una cantidad<sup>13,14</sup>. La ingesta de cantidades elevadas de grasa poliinsaturada puede asociarse con un incremento del riesgo de desarrollar neoplasias. Las grasas con carácter más prooxidante, como los aceites de semillas (girasol, maíz, etc), ricas en poliinsaturados  $\Omega$ -6, serán más procancerígenas, y las menos, como el aceite de oliva, en especial el virgen, serán menos procancerígenas<sup>13,14</sup>. También los ácidos grasos poliinsaturados  $\Omega$ -3 (aceite de pescado), al modular o evitar la síntesis excesiva de PGE2 (inmunodepresora), tienen un papel protector<sup>15</sup>.

### Hidratos de carbono y fibra

Los estudios epidemiológicos indican una relación inversa entre la ingesta de fibra dietética, particularmente la fibra de granos de cereal enteros, sobre todo salvado de trigo, y el riesgo de diversos cánceres, en concreto el cáncer colorrectal<sup>16</sup> y los dependientes de hormonas<sup>17</sup>.

Esta acción puede ser debida al ácido butírico, principal fuente de energía del colonocito, que se forma en el colon a partir de la fermentación de algunos hidratos de carbono, como el almidón resistente y los polisacáridos no amiláceos. Este tipo de hidratos de carbono se encuentra principalmente en cereales, frutas y hortalizas. Estudios recientes han descrito que no todos los hidratos de carbono ejercen un efecto protector sobre el cáncer colorrectal. Así, las dietas ricas en cereales refinados incrementan el riesgo de presentar cáncer de colon, por lo que se recomienda sustituir en la dieta los cereales refinados por enteros y aumentar el consumo de fruta y hortalizas.

En el cáncer de mama, los alimentos ricos en hidratos de carbono, al ser una fuente de fitoestrógenos, pueden actuar como protectores<sup>17</sup>.

Se recomienda la ingesta de hidratos de carbono en la prevención del cáncer de colon, por su efecto en el metabolismo y el peristaltismo intestinal, y en el cáncer de mama a través de cierta función fitoestrogénica.

TABLA 2. Relación entre vitaminas y cáncer

<i>Vitamina</i>	<i>Resultados</i>
Folato/cáncer colorrectal	El empleo de preparados polivitamínicos con folato durante más de 10-15 años se acompañó de una reducción en el riesgo de presentar cáncer de colon
Folato/cáncer de mama	El consumo de altas dosis de folato se relacionó con una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres que consumían alcohol de forma habitual
Vitamina E/cáncer de próstata	La ingesta elevada de vitamina E ha mostrado disminuir el riesgo de presentar cáncer de próstata, particularmente en fumadores
Carotenoides/cáncer de pulmón	Varios estudios muestran una asociación inversa entre betacarotenos y cáncer de pulmón. Otros estudios han mostrado un incremento en el riesgo de presentar cáncer de pulmón en varones fumadores que recibían betacarotenos
Carotenoides/cáncer de próstata	Varios estudios han mostrado una disminución en el riesgo de presentar cáncer de próstata asociado con una alta ingesta de licopenos. Otros estudios muestran un incremento en la incidencia de cáncer de próstata y mortalidad en el grupo que recibía betacaroteno

Modificada de Fairfield et al<sup>20</sup>.

También en el cáncer de próstata se encuentra una incidencia más baja en individuos asiáticos y vegetarianos, respecto a los occidentales y omnívoros, posiblemente por sus diferentes hábitos alimentarios, ya que en ambos casos (vegetarianos y asiáticos) la dieta aporta poca cantidad de grasa y tiene un alto contenido en fibra.

## Vitaminas y minerales

### Vitaminas

La ingesta de vitamina A y de carotenos se asocia con un descenso en el riesgo de presentar cáncer de pulmón, piel, laringe, esófago, vejiga y mama. Dado que la vitamina A controla la diferenciación celular y los carotenos protegen de la oxidación, estas funciones están probablemente relacionadas con este efecto beneficioso. De hecho, diversos estudios demuestran que las personas afectadas con cáncer tienen las concentraciones de retinol y/o carotenos más bajas que las personas sanas<sup>18</sup>.

La ingesta de betacaroteno y otros carotenoides a partir de frutas y verduras tendría un papel protector frente al cáncer de pulmón, lo que no se ha demostrado en estudios de suplementación<sup>19,20</sup>.

También se ha observado una disminución en el riesgo de presentar cáncer de próstata asociado con una alta ingesta de licopenos, y en otros estudios se ha observado un incremento de su incidencia en el grupo que recibía betacarotenos<sup>20</sup>.

La vitamina C se relaciona inversamente con el desarrollo de cáncer, aunque no está claro si el efecto es directo o se debe al consumo de otros componentes ingeridos paralelamente con la vitamina C. La vitamina C es un eficaz antioxidante con un papel preventivo en el cáncer de estómago y pulmón.

Estudios prospectivos mostraron una disminución en el riesgo de presentar cáncer de próstata en varones con alta ingesta de vitamina E, particularmente en fumadores<sup>20</sup>, y en estudios aleatorizados la suplementación con alfatoferol disminuyó la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata<sup>20</sup>.

La suplementación con vitamina E se ha asociado, en algunos estudios, con una menor incidencia de adenomas recurrentes en pacientes con un historial previo de neoplasia colónica.

Incrementar la ingesta de ácido fólico (a partir de fuentes dietéticas o de suplementos) también puede reducir significativamente, el riesgo de distintos tipos de neoplasias (cáncer de mama, colon, útero, etc.), por su acción en la síntesis del ADN y en los procesos de división celular<sup>21-23</sup>.

El efecto protector parece más evidente en los sujetos con mayor riesgo de desarrollar este tipo de procesos, especialmente en mujeres que consumen regularmente cantidades moderadas de alcohol, en relación con el cáncer de mama<sup>23</sup>.

Así, el consumo de altas dosis de folato (600 mg/día) se relacionó con una reducción en el riesgo de presentar cáncer de mama en las mujeres que consumían alcohol de forma regular<sup>20</sup>. Sin embargo, en un estudio reciente se confirma un aumento del riesgo de cáncer de mama con el consumo de alcohol, pero no una reducción del riesgo con la ingesta de folato<sup>23</sup>.

El empleo de preparados polivitamínicos con folato durante más de 10-15 años se acompañó de una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer de colon<sup>20,21</sup>.

En los ancianos no es raro encontrar concentraciones bajas de vitaminas. Dichos déficit se han relacionado con

algunos tipos de cáncer y parece prudente detectarlos y corregirlos como medida preventiva. Sin embargo, la suplementación vitamínica destinada a la prevención de cáncer no está bien definida, dado que la mayor parte de la evidencia procede de estudios observacionales<sup>20</sup>. En la tabla 2 resumimos los datos más relevantes.

### Minerales

Algunos estudios han indicado la posibilidad de que el selenio prevenga el cáncer de próstata. En otros, se señala que las personas que tomaban mayores cantidades de selenio mostraban menor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón que los individuos con aportes inferiores del mineral. Sin embargo, una investigación señaló que el selenio en el agua de bebida se correlacionó positivamente con el riesgo de presentar cáncer colorrectal. Por ello, y debido a los pocos estudios disponibles y al bajo margen de seguridad, no se recomienda suplementar el agua con selenio.

Tanto en las investigaciones realizadas en animales como en humanos se ha encontrado un efecto protector de la ingesta de calcio en el cáncer de colon<sup>24</sup>.

También se ha relacionado la deficiencia en cinc con el riesgo de cáncer y se han encontrado bajas concentraciones del mineral en sujetos con procesos malignos.

Aunque la relación entre nutrición y cáncer es compleja, parece que algunas vitaminas, como la A, C y E, y minerales como el selenio, con capacidad antioxidante, desempeñan un importante papel en la reducción del riesgo<sup>22,25</sup>. La intervención nutricional mediante la utilización de una combinación de antioxidantes (betacarotenos, alfatocoferol y vitamina C) como agentes anticarcinógenos podría ser un camino apropiado para reducir de manera racional y realista el riesgo de cáncer<sup>18</sup>.

La evidencia del papel protector de los antioxidantes frente al cáncer y otras enfermedades lleva a cuestionar la necesidad de reajustar las ingesta recomendada de vitamina C, E y selenio<sup>22,26</sup>. Ya se ha incrementado la ingesta recomendada de folato, aunque muy pocas personas pueden obtener 400 µg/día de ácido fólico a partir de la dieta porque son pocas las que toman la cantidad de verduras y cereales establecida como aconsejable. Esto hace que en muchos casos sea recomendable la suplementación o el consumo de alimentos fortificados<sup>22,23</sup>.

No obstante, no debemos olvidar que los resultados de los estudios epidemiológicos indican correlación, pero no relación de causalidad, y que es necesario disponer de estudios de intervención antes de proponer una suplementación<sup>27</sup>. Hay que tener en cuenta que, en general, es mucho más consistente la relación que se observa entre deficiencia de un micronutriente y la aparición de cáncer que el efecto de la suplementación en sujetos «sanos» para la prevención de la enfermedad. Es posible que los pacientes

con ingesta deficiente (o concentraciones plasmáticas bajas) pudieran beneficiarse de la suplementación.

El equipo del Grupo Hepatobiliar Cochrane ha publicado recientemente una revisión sistemática de 14 ensayos clínicos en los que se ha analizado el papel de los suplementos de vitaminas en la prevención del cáncer gastrointestinal. Los resultados no mostraron ningún efecto protector en los cánceres esofágico, gástrico, colorrectal, pancreático y hepático de los suplementos de betacarotenos, vitaminas A, C, E y selenio (solos o en combinación) cuando se compararon con placebo. En la mitad de los estudios se apreció un ligero aumento, valorado como estadísticamente significativo, de la mortalidad entre los individuos que consumían antioxidantes en comparación con los que ingirieron placebo<sup>28</sup>.

En resumen, muchos resultados no son concluyentes. El único aspecto en que todos los autores están de acuerdo, y que es la base para las recomendaciones de los organismos oficiales, es que una dieta rica en frutas y hortalizas confiere protección frente al desarrollo de neoplasias, probablemente por una acción sinérgica beneficiosa de todos sus componentes. Esto sería válido también para la población anciana.

### FITOCOMPONENTES

Se ha observado que el efecto protector demostrado por los alimentos mencionados desaparece cuando se aporta el nutriente aislado como suplemento, excepto en poblaciones con una alta incidencia de cáncer.

Además de los nutrientes descritos, los alimentos poseen otros compuestos sin valor nutritivo que tienen actividad anticancerígena, como los fitoestrógenos presentes en las leguminosas, los cereales integrales, los guisantes y la soja; los polifenoles del té, la soja, la manzana, la patata; los flavonoides presentes en frutas, verduras y cereales; los isotiocianatos de las verduras de col; los alisulfuros de ajos y cebollas, o los inhibidores de las proteasas presentes en las leguminosas y en el maíz.

En cualquier alimento, pero sobre todo en los de origen vegetal, hay, además de los macro y micronutrientes, otros componentes llamados en general «no nutrientes» que pueden tener efectos beneficiosos en el organismo, como la prevención de enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer<sup>29</sup>.

Evidencias epidemiológicas muestran que un incremento de las cantidades de frutas y vegetales en la alimentación reduce el riesgo de cáncer. La capacidad de prevención parece que está ligada con la presencia de fitocomponentes con potencial antioxidante y anticancerígeno (tabla 3)<sup>30</sup>. Por el contrario, la ingesta deficiente de antioxidantes puede ser un factor de riesgo para algunos cánceres.

TABLA 3. Principales no nutrientes para los que se han detectado efectos biológicos beneficiosos como antioxidantes y/o anticarcinógenos

Componentes	Fuentes dietéticas
Catequiza, epigallocatequina	Té verde, cacao, frutas
Quercetina	Cebolla
Resveratrol	Uva, cacahuete
Lignanós	Soja, salvado, espárrago, zanahoria
Isoflavonas	Leguminosas
Licopeno	Tomate
Glucosinolatos	Coles

Tomada de Fernández de Aguirre et al<sup>29</sup>.

En la tabla 4 presentamos diferentes agentes fitoquímicos con acción anticarcinógena y sus fuentes alimentarias. Entre ellos se encuentran:

— La soja, que por su contenido en isoflavonas, fitoestrógenos débiles que compiten con estrógenos más potentes por la unión al receptor, sería un factor protector frente al cáncer de mama.

— El indol-e-carbinol de la coliflor y otras crucíferas podría ejercer un papel protector frente al cáncer de mama al activar las enzimas que transforman los estrógenos.

— La actividad antibacteriana de compuestos aliáceos del ajo podría servir para inhibir la conversión bacteriana de nitratos a nitritos en el estómago, reduciendo la formación de nitrosaminas<sup>29</sup>.

### GUÍA ALIMENTARIA PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Como hemos comentado, en los últimos años se están realizando numerosos estudios sobre la relación dieta-cáncer, que en ocasiones han proporcionado datos contradictorios, por lo que es necesario continuar la investigación. Sin embargo, hay algunos puntos sobre los que hay bastante unanimidad y la modificación de algunos hábitos dietéticos (tabla 5), junto con otras medidas (tabla 6), puede ser positiva en la prevención del cáncer<sup>5,31</sup>.

Las características de una dieta correctora para la prevención del cáncer y de otros procesos patológicos debería darse a conocer, no sólo en los foros donde se habla de nutrición, sino también en campañas publicitarias, utilizando todos los medios disponibles como la prensa, la televisión, las salas de cine, los colegios, los lugares de trabajo, etc., para concienciar a la población.

TABLA 4. Agentes fitoquímicos protectores y alimentos que los contienen

Agentes	Alimentos
Carotenoides	Col, zanahoria, tomate
Fitosterina	Trigo, cebada, soja
Saponina	Trigo, cebada, soja, ajo, cebolla
Glucosinato	Col, ajo, cebolla
Ácido fenólico	Col, zanahoria, tomate, trigo, cebada, limón, ajo, cebolla
Inhibidores de proteasa	Tomate, trigo, cebada, soja
Terpenos	Col, tomate, limón, ajo, cebolla
Fitoestrógenos	Trigo, cebolla, soja
Sulfuros	Col, ajo, cebolla

Tomada de Parr et al<sup>30</sup>.

TABLA 5. Pautas higienicodietéticas que podrían prevenir el cáncer

1. La dieta debe contener suficientes alimentos vegetales (frutas, hortalizas, cereales, especialmente integrales, y legumbres). Es aconsejable un mínimo de 400 g/día de frutas y hortalizas, que proporcionen más del 10% de la energía. Consumir variedad e incluir cítricos, coles, soja, tomate, ajo y cebolla
2. Al menos el 50% de la energía deben proporcionarla los cereales y los tubérculos. Los cereales serán de grano entero. Se aconseja especialmente el salvado de trigo. Es conveniente aumentar el consumo de fibra para mejorar la función intestinal y disminuir el tiempo de contacto de los carcinógenos con la pared intestinal.
3. El aporte de energía proveniente de los azúcares debe ser < 10%
4. Consumir preferentemente pescado o aves, reducir la frecuencia de consumo y la ración de carnes (< 80 g) y limitar el consumo de alimentos en salazón, ahumados y curados, y conservas con nitratos
5. La ingesta de grasa debe limitarse a no más del 30% de la energía, con un predominio de grasas insaturadas y hasta el 35% en caso de consumo mayoritario de grasas monoinsaturadas (aceite de oliva)
6. Tomar con regularidad productos lácteos moderados en grasa e incluir el yogur
7. Evitar las deficiencias en micronutrientes, prestando especial atención al aporte de antioxidantes (vitamina C, E, betacarotenos, selenio), así como al aporte de folato, calcio y cinc
8. El consumo de sal total debe ser < 5 g/día
9. Los alimentos perecederos deben consumirse en el día o almacenarse refrigerados o congelados
10. No cocinar a temperaturas muy altas y preparar los alimentos hervidos o cocidos al vapor en lugar de fritos o asados en parrillas
11. En caso de tomar alcohol no exceder los 2 vasos de vino al día

Tomada de Muñoz de Chávez et al<sup>31</sup>.

TABLA 6. Otras medidas y recomendaciones para la prevención del cáncer

1. No fumar
2. Evitar el exceso de peso
3. Actividad física moderada durante, por lo menos, 1 h diaria
4. Evitar la exposición prolongada al sol
5. Realizar cribados periódicos para la detección precoz de alteraciones en la mama, el cérvix y la próstata

Tomada de Muñoz de Chávez et al<sup>31</sup>.

Es esencial el reconocimiento de que el cáncer, como otras enfermedades crónicas, se puede prevenir para reducir las tasas de fallecimiento e incapacidad. Para ello es imprescindible la intervención activa de los gobiernos y la participación de la industria alimentaria.

También los profesionales sanitarios pueden colaborar mediante la utilización de un lenguaje asequible para la población que atendemos. Para lograrlo, disponemos de las guías alimentarias<sup>5,32</sup>. Las guías alimentarias son un conjunto de recomendaciones, síntesis del saber nutricional, que representan la forma más práctica de alcanzar los objetivos nutricionales. Expresan las recomendaciones preferentemente en términos de alimentos y número de raciones de los distintos grupos de alimentos. Habitualmente se distribuyen en esquemas denominados pirámides de alimentos (fig. 1)<sup>33,34</sup>. Ésta es la forma más sencilla de llegar a la población para alcanzar los objetivos característicos de la dieta saludable y prevenir las enfermedades crónicas, no sólo el cáncer<sup>5</sup>.

## RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN EL PACIENTE CON CÁNCER

La situación nutricional del paciente puede desempeñar un papel importante en la aparición y el curso de la enfermedad. Una vez desarrollada la enfermedad, el cáncer y/o su tratamiento incrementan el riesgo de malnutrición<sup>35</sup>. De hecho, en pacientes con cáncer, la malnutrición energeticoproteínica se considera el diagnóstico secundario más frecuente y el estado nutricional influye en la supervivencia, con independencia del tratamiento recibido. El 20-25% de los enfermos tumorales fallece directamente a causa de la caquexia, y algunos autores han encontrado que la pérdida de peso predice la muerte mejor que cualquier otro parámetro.

La caquexia puede ser inevitable en muchos tumores avanzados, pero puede retrasarse con las medidas apropiadas, lo que resulta de gran interés, dado que ésta aumenta la morbimortalidad de las terapias neoplásicas y disminuye su efectividad.

TABLA 7. Recomendaciones generales del tratamiento dietético en el paciente con cáncer

- Fraccionar las comidas en 6-10 tomas/día
- Aportar comidas más completas en las horas de mayor apetito (durante la mañana)
- Aportar proteínas de alto valor biológico en forma de carne de aves, pescados, huevos y lácteos
- Modificar la textura y consistencia de los alimentos si es preciso
- Modificar la condimentación y la preparación culinaria
- Eliminar las carnes rojas y los alimentos flatulentos
- Tomar los alimentos templados o a temperatura ambiente
- Valorar la utilización de suplementos calóricos o proteínicos

Tomada de Sastre et al<sup>36</sup>.

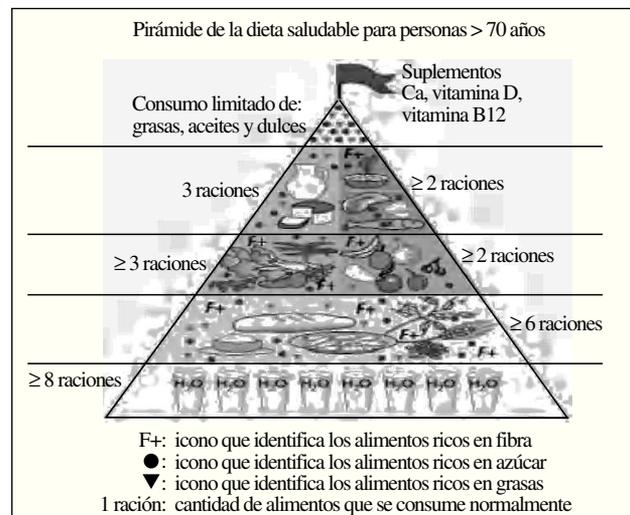


Figura 1. Pirámide de alimentación.

Tomada de Russell et al<sup>33</sup>.

El cáncer origina la llamada caquexia cancerosa, caracterizada por la presencia de anorexia y astenia intensas, así como pérdida de peso. El paciente también puede presentar otros síntomas, como náuseas, plenitud gástrica, dolor abdominal y alteraciones del gusto y el olfato, que contribuyen a intensificar la anorexia y a disminuir la ingesta calórica, y que pueden ser susceptibles de modificaciones dietéticas especiales.

Si un paciente no puede cubrir sus demandas nutricionales con la alimentación habitual, se debe seleccionar un método alternativo. Si no hay ningún problema para la digestión y absorción del alimento en el tracto gastrointestinal, el primer método alternativo consiste en realizar modificaciones dietéticas para adaptar el aporte a las necesidades individuales (tabla 7)<sup>36</sup>.

Si no fuese suficiente, puede ser necesario suplementar la dieta oral con preparados comerciales y, en último lugar, podría ser necesario recurrir a la nutrición artificial, menos indicada en fases avanzadas.

A continuación exponemos las recomendaciones nutricionales más adecuadas, según el síntoma predominante en cada paciente.

### **Pérdida de peso y/o apetito**

La enfermedad o el tratamiento que precisa pueden producir falta de apetito. Las modificaciones dietéticas están dirigidas a facilitar al paciente la ingesta calórica mediante algunas acciones:

- Modificación del horario, ofreciendo comidas más completas a las horas de mayor apetito, que suelen ser las matutinas, y fraccionando la toma el resto del día. Comidas de poca cantidad pero muchas veces al día (6 a 10 tomas), con alimentos variados entre los que más le apetezcan.

- Aumento del aporte de alimentos de mayor densidad energética, como los derivados de cereales (pan, pasta, arroz), legumbres y mayor contenido proteínico (huevos, queso, fiambre).

- Enriquecimiento de la comida habitual añadiendo concentrado de proteínas en polvo o, de manera alternativa, leche en polvo. Tomar frutos secos o postres lácteos entre comidas. Añadir huevo duro rallado, carne picada, etc. a ensaladas o verduras.

- Modificar la textura de los alimentos y utilizar con preferencia los líquidos y los alimentos jugosos de consistencia pastosa, que reducen el tiempo y el esfuerzo al comer.

- Variar el tipo de alimentos y la forma de cocinarlos.

- Beber entre las comidas, mejor zumos de frutas.

- Si se despierta durante la noche puede tomar alimentos líquidos como, por ejemplo, leche, zumo, batido de frutas con leche, yogur batido, etc.

- También puede beneficiarse de tratamientos para aumentar el apetito y/o del uso de suplementos nutricionales.

- Favorecer la compañía de amigos o familiares durante las comidas<sup>36-40</sup>.

### **Úlceras en la boca, boca seca, dificultad para tragar u odinofagia por mucositis**

Las recomendaciones dietéticas están dirigidas a facilitar la deglución y disminuir el dolor. Se basan en la supre-

sión de alimentos irritantes o duros, en la modificación de la textura de los alimentos, haciéndolos más suaves y pastosos, y en el fraccionamiento de la comida en múltiples tomas:

- Tomar alimentos líquidos o triturados a temperatura ambiente: lácteos, caldos o purés enriquecidos con leche, aceite, mantequilla, huevo o harina.

- Si se trata de una disfagia motriz se utilizarán espesantes y no se mezclarán alimentos de distinta textura.

- Comidas pequeñas pero frecuentes (6-10 tomas al día).

- Aumento del consumo de agua.

- No tomar alimentos duros o ásperos, ni fritos, a la plancha o al horno.

- No tomar alimentos ácidos, picantes, secos, calientes o muy fríos.

- Fuera de las comidas, masticar chicle o chupar caramelos sin azúcar para aumentar la saliva.

- Mantener una buena higiene de la boca<sup>38-41</sup>.

### **Alteración de los olores y/o sabores**

Puede aparecer como sabor a metal en la boca, aversión a los sabores fuertes y amargos y a la carne:

- Son más apreciados los sabores dulces y salados.

- Condimentar los alimentos con especias y hierbas aromáticas y no tomar los alimentos muy fríos o muy calientes, ya que pierden sabor.

- Emplear concentrados de carnes, pescados o salsas.

- Evitar las cocciones prolongadas.

- Si las carnes rojas le resultan desagradables, puede sustituirlas por otros alimentos del mismo grupo (pollo, pavo, pescado, huevos)<sup>38-41</sup>.

### **Naúseas y/o vómitos**

Se recomienda tomar los alimentos a temperatura ambiente o fríos con el objetivo de disminuir su sabor y aroma, y evitar los que por sí mismos pueden producir náuseas o repugnancia, como los ácidos y las grasas, especialmente los fritos, así como la excesiva condimentación. Para evitar la distensión gástrica se recomienda comer despacio y fraccionar la dieta en múltiples y pequeñas tomas, evitando los alimentos líquidos y las bebidas durante las comidas:

— Tomar con preferencia alimentos secos, como tostadas, galletas, cereales y también sorbetes, helados sin nata, yogur y frutas o verduras cocidas a las que se puede añadir algo de carne de ave o pescado.

— Evitar los alimentos grasos, fritos, ácidos, muy dulces o muy condimentados, y los que tienen un intenso aroma (café).

— Hacer comidas pequeñas y frecuentes.

— Beber los líquidos entre las comidas (infusiones, caldo de verduras, zumos no ácidos)<sup>40</sup>.

### Estreñimiento

Aumentar el contenido de líquidos y fibra de la dieta. El contenido de fibra se aumentará a base de alimentos naturales como verduras, frutas con piel, fruta seca (higos, ciruelas, pasas), legumbres, pan y cereales integrales, y en caso necesario administrando salvado de trigo o preparados comerciales de fibra. Incentivar la movilidad.

### Diarrea

Debemos suprimir el aporte de fibra insoluble, sobre todo celulosa, los estimulantes, como especias, café, té, chocolate y alimentos a temperaturas extremas, y las comidas voluminosas que estimulan el reflujo gastrocólico. Las comidas y bebidas se fraccionarán en pequeñas tomas y se indicarán alimentos cocidos de fácil digestión y absorción, disminuyendo las grasas y evitando los fritos. Se debe suprimir la leche por la deficiencia temporal de lactosa. El aporte de agua y electrolitos debe ser elevado y se realizará a partir de líquidos que contengan sodio, potasio y fibra soluble, como el caldo de cocer arroz o zanahorias, los consomés desgrasados condimentados con sal y las infusiones azucaradas no estimulantes<sup>39</sup>:

— Líquidos abundantes: agua, caldo de cocer arroz y/o zanahorias condimentado con sal, infusión de manzanilla, poleo, tila, agua de limón con azúcar, agua de té.

— Tomar con preferencia: yogur natural o descremado (sin sabores ni frutas), arroz o pasta cocida, patata y zanahorias cocidas y aplastadas o en puré, huevos y pescado cocidos, pechuga de pollo cocida sin piel, jamón cocido sin grasa, pan tostado, papillas de harina de arroz (hechas con agua o con leche sin lactosa), plátano maduro y aplastado, o manzana sin piel y en puré o rallada.

— Tomar las frutas hervidas y evitar las verduras, salvo la zanahoria cocida.

— No tomar alimentos grasos, fritos, ni lácteos, salvo el yogur o leche sin lactosa.

— No tomar verduras, lentejas, garbanzos, judías secas ni frutas, excepto las permitidas (membrillo, manzana, plátano).

— No tomar café, té, chocolate, bebidas con gas ni alcohólicas.

### CONSEJOS DIETÉTICOS COMO PARTE DE LOS CUIDADOS AL FINAL DE LA VIDA

En la fase final, el síndrome caquexia-anorexia del cáncer no es reversible con el aumento de la ingesta calórica y la estrategia terapéutica irá encaminada a conseguir el bienestar. Para ello se combinarán acciones que favorezcan la adaptación a una ingesta reducida y a un deterioro físico progresivo, con medidas tendentes al mantenimiento del placer y la satisfacción por la comida y la bebida<sup>37</sup>.

Podemos ofrecer algunos consejos dietéticos para hacer más agradable al paciente los momentos de las comidas en sus últimos días:

1. Preparación del ambiente. Intentar comer acompañado.

2. Preferencias del paciente. En pacientes con cáncer se producen alteraciones del gusto. La elevación del umbral de reconocimiento para el dulce es la anomalía más frecuente y explica la preferencia por alimentos más dulces (helados). Con menor frecuencia se observa una disminución del umbral para el sabor amargo; de ahí la aversión a la carne roja (umbral bajo para urea), por el amargor de la urea que contiene que, al parecer, le confiere un sabor metálico. Se les puede ofrecer carne blanca (pollo) o intentar disimular el amargor añadiendo vino o cerveza a sopas y salsas, o con el empleo de condimentos más fuertes.

3. Horario de las comidas. Debe haber suficiente flexibilidad horaria para que los pacientes puedan comer cuando les apetezca. En general, sienten más hambre por la mañana.

4. Presentación y preparación de las comidas. Es importante fraccionar la dieta en 6 a 10 tomas en raciones reducidas. Las bebidas con colores vivos y las comidas adecuadamente aderezadas son más atractivas y apetecibles.

5. Recomendaciones para aumentar ligeramente el contenido calórico-proteínico de la dieta sin aumentar mucho su volumen, como:

— Utilizar leche en polvo o nata, en los *puddings* y salsas.

— Adicionar queso rallado, huevo duro picado o frutos secos a las comidas.

— Añadir porciones de mantequilla a las pastas, arroces, etc.

— Ofrecer pan, mermeladas y pasteles.

— También se pueden utilizar suplementos dietéticos. No obstante, en estos momentos no es conveniente insistir en nutriciones hipercalóricas o hiperproteínicas.

— Restricciones dietéticas. Las limitaciones dietéticas (con poca sal y grasas) en la fase terminal pueden y deben eliminarse si el paciente las encuentra molestas.

6. Fármacos orexígenos. Antes de intentar aumentar el apetito con fármacos deberemos actuar sobre todas las causas reversibles que influyen en la ingesta reducida: cuidados de la boca, corregir las náuseas y el estreñimiento, aliviar el dolor, etc. Los fármacos efectivos para la anorexia según los estudios controlados son los corticoides, el acetato de megestrol y los cannabinoides. Está en estudio la acción de fármacos que inhiben las citocinas, como la talidomida y la melatonina.

7. Nutrición artificial. La nutrición enteral y parenteral carece de indicaciones, excepto en casos muy seleccionados (cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de esófago con incapacidad para tragar, mucositis severa, etc.). La nutrición parenteral no debe utilizarse en el paciente en el que ha fracasado el tratamiento antineoplásico.

8. Fase terminal. Finalmente, en los pacientes con un pronóstico fatal a corto plazo (deterioro de día en día), la decisión respecto a la nutrición e hidratación debe ser individualizada y se deben tener como principales objetivos el bienestar y la comodidad del paciente, considerando siempre su opinión<sup>41</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hardisson A, Castell S. Cancerígenos en alimentos. *Alimentaria*. 1998;88:71-85.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Illiaddon A, Koskenvuo M, Pukkala E, editors. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. Analyses of Cohorts of Wins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343:78-85.
- Seymour JD, Calle EE, Flagg EW, Coates RJ, Ford ES, Thun MJ. Diet Quality Index as a predictor of short-term mortality in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Am J Epidemiol*. 2003;157:980-8.
- Breslow RA, Graubard BI, Sinha R, Subar AF. Diet and lung cancer mortality: a 1987 National Health Interview Survey cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control*. 2000;11:419-31.
- JOINT WHO/FAO Expert Report on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Disease. 2003. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr20/en/>
- Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, Giovannucci EL, Epeizer FE, Willet WC. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1812-23.
- Miller A, Altenburg HP, Buoni B, Boshuizen HC, Agudo A, Berrino F, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2004;108:945.
- Key TJ, Allen N, Appleby P, Overvad K, Tjønneland A, Miller A. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Fruits and vegetables and prostate cancer: no association among 1104 cases in a prospective study of 130544 men in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004;109:119-24.
- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc*. 1996;96:1027-39.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Vegetables and fruits. En: *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington: American Institute for Cancer Research; 1997. p. 436-46.
- Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S-S, Adami HO, Van den Brandt PA, Folsom AR. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*. 1998;279:535-40.
- Greenwald P, Sherwood K, McDonald SS. Fat, caloric intake, and obesity: lifestyle risk factors for breast cancer. *J Am Diet Assoc*. 1997;97 Suppl:S24-30.
- Lipworth L, Martínez ME, Angel J, Ksieh CC, Trichopoulos D. Olive oil and human cancer: an assessment of the evidence. *Prev Med*. 1997;26:181-90.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherent to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-608.
- Fisher SM. Prostaglandins and cancer. *Frontiers Bios*. 1997;2:482-500.
- Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003;361:1496-501.
- Faivre J, Giacosa A. Primary prevention of colorectal cancer through fibre supplementation. *Eur J Cancer Prev*. 1998;7 Suppl 2:S29-32.
- Wang XD, Russell RM. Procarcinogenic and anticarcinogenic effects of beta-carotene. *Nutr Rev*. 1999;57:263-72.
- Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996;334:1145-9.
- Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults. Scientific review. *JAMA*. 2002;287:3116-26.
- Feigelson HS, Jonas CR, Robertson AS, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Alcohol, folate, methionine, and risk of incident breast cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:161-4.
- Lachance PA. Overview of key nutrients. Micronutrient aspects. *Nutr Rev*. 1998;56:S34-9.
- Kim YI. Folate and cancer prevention. A new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tube defects. *Nutr Rev*. 1999;57:314-21.
- McCullough ML, Robertson AS, Rodríguez C, Jacobs EJ, Chao A, Carolyn J. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;14:1-12.
- Hathcock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:427-37.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Food and nutrition board. Washington: National Academy Press; 2000.
- Prior WA, Stahl W, Rock CL. Beta carotene: from biochemistry to clinical trials. *Nutr Rev*. 2000;58:39-53.
- Forman D, Altman D. Vitamins to prevent cancer: supplementary problems. *Lancet*. 2004;364:1193-4.
- Fernández de Aguirre M, Pérez Rodrigo C, Aranceta Bartrina J. Dieta y salud. Factores de riesgo y elementos protectores (I). *Rev Esp Nutr Com*. 1997;3:134-43.
- Parr AJ, Bolwell GP. Phenols in the plant in the man. The potential for possible nutritional enhancement of the diet by modifying the phenols content profile. *J Sci Food Agric*. 2000;80:985-1012.
- Muñoz de Chávez M, Chávez A. Diet that prevents cancer: recommendations from the American Institute for Cancer Research. *Int J Cancer Suppl*. 1998;11:85-9.
- Serra L, Aranceta J. Grupo de trabajo sobre objetivos nutricionales para la población española. Objetivos nutricionales para la población española.

- Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Madrid: Guías Alimentarias para la Población Española; 2001.
33. Russell R, Rasmussen H, Lichtenstein A. Modified food guide pyramid for people over seventy years of age. *J Nutr*. 1999;129:751-3.
  34. Gerald J, Dorothy R. School of nutrition science and policy tufts university 2002. Disponible en: <http://www.nutrition.tufts.edu>
  35. Celaya S, Valero MA. Tratamiento nutricional en el paciente oncológico. *Nutr Hosp*. 1999;14 Supl 2:S43-52.
  36. Sastre A. Aspectos nutricionales del paciente oncológico. En: Hernández M, Sastre A, editores. Tratado de nutrición. Madrid: Díaz de Santos; 1999. p. 1159-72.
  37. Cruz Jentoff AJ. Toma de decisiones en el paciente mayor con cáncer. En: Ribera Casado JM, Gil Gregorio P, editores. Oncología geriátrica. Clínicas geriátricas XVI. Madrid: Editores Médicos; 2000. p. 41-52.
  38. Dobbin M, Hartmuller VW. Suggested management of nutrition-related symptoms: En: McCallum PD, Polisena CG, editors. The clinical guide to oncology nutrition. Chicago: American Dietetic Association; 2000. p. 164-7.
  39. Hamerman D. Molecular based therapeutic approaches in treatment of anorexia of aging and cancer cachexia. *J Gerontol Med Sci*. 2002; 57A:M511-8.
  40. Virgili N, Vilarasau C, Mascaró J, Pita AM. Recomendaciones nutricionales para geriatría. En: León M, Celaya S, editores. Manual de recomendaciones nutricionales al alta hospitalaria. Barcelona: Novartis Consumer Health; 2001. p. 103-20.
  41. Sanz Ortiz J. Decisiones al final de la vida. *Med Clin (Barc)*. 1997; 109:457-9.

# Antioxidantes presentes en los alimentos

*Vitaminas, minerales y suplementos*



Los alimentos, además de sus funciones plásticas y energéticas, tienen la facultad de proteger estructuras ante la formación de radicales libres. Este proceso, que constituye la oxidación celular que deriva de la aparición de estos radicales, va ligado tanto al envejecimiento fisiológico en general como a una serie de enfermedades (cardiovasculares, degenerativas, Alzheimer, Parkinson, así como distintos tipos de cáncer). Los antioxidantes presentes en los alimentos pueden ayudar a prevenir algunos de estos procesos, pero también a paliar o enlentecer algunas de estas enfermedades.

---

**MONTSE VILAPLANA**

FARMACÉUTICA COMUNITARIA. MÁSTER EN NUTRICIÓN  
Y CIENCIAS DE LOS ALIMENTOS (SECCION NUTRICIÓN).



**E**n el momento en que los antioxidantes no son capaces de detener a los radicales libres, se producen daños sobre las grasas, las proteínas y los genes. Si hacemos referencia a la oxidación de las grasas, se ha comprobado que el cLDL oxidado se adhiere más fácilmente a las paredes de los vasos sanguíneos, con lo que aumenta el riesgo cardiovascular. Si las células de los vasos sanguíneos se ven afectadas por los radicales libres, se originan alteraciones vasculares que también aumentan el riesgo cardiovascular.

Si la afectación de los radicales libres se produce en los genes, se incrementa el riesgo de tumores. Si la afectación es sobre las proteínas, los efectos se plasman en deterioro y muerte celular, asociados al proceso de envejecimiento y a un mayor riesgo de enfermedades degenerativas que inciden en el sistema nervioso, como la enfermedad de Parkinson.

Lo que hacen los antioxidantes es frenar las reacciones de oxidación en las células a partir de las cuales se originan los nocivos radicales libres. Por tanto, su papel es clave en la reducción de enfermedades cardiovasculares, de tumores y de enfermedades neurodegenerativas. También actúan potenciando el sistema inmunológico.

Haremos un breve repaso a los antioxidantes presentes en nuestra dieta, su actividad y los alimentos que los aportan.

## Vitamina E

Cuando hablamos de vitamina E, nos estamos refiriendo a una serie de isómeros con diversa capacidad antioxidante, los tocoferoles y los tocotrienoles. Sin embargo, a veces se identifica a uno de los isómeros el alfatocoferol con la vitamina E. Ésta es uno de los antioxidantes lipídicos más importantes gracias a su capacidad para captar el oxígeno. La actividad antioxidante de la vitamina E se centra concretamente en la inhibición de la peroxidación lipídica causada por los radicales libres, acción que tiene lugar en los fosfolípidos de la membrana celular, lipoproteínas, tejido adiposo, cerebro y en todos los tejidos que contengan una alta proporción de ácidos grasos polinsaturados.

Al impedir la oxidación de las membranas celulares, la vitamina E permite una buena nutrición y regeneración de los tejidos. Además, está demostrado por varios estudios que hay unos tipos de cáncer (de pulmón, de páncreas y de cuello de la matriz) cuyo riesgo se ve reducido al consumir vitamina E. Incluso se ha comprobado que esta vitamina reduce el crecimiento de algunos tumores tipo sarcomas. La acción antitumoral de la vitamina E, junto con la C, el betacaroteno y el selenio, se ve potenciada cuando actúan juntas.

Dado que el aporte de vitamina E se hace realidad a través de alimentos grasos, para su absorción se necesita

## Recomendaciones dietéticas

Se conoce muy poco acerca de las necesidades antioxidantes concretas del organismo, especialmente en poblaciones sensibles (ancianos) o ante la aparición de ciertas enfermedades, como pueden ser en el caso de las cardiovasculares o en algunos tipos de cáncer. No se pueden ofrecer recomendaciones dietéticas concretas para ciertos antioxidantes, así como tampoco hay criterios diagnósticos que permitan determinar cuál es el estado oxidativo real de un organismo. No se trata de consumir el mayor número posible de antioxidantes, sino que hay que ingerir la cantidad adecuada según cada situación, ya que el exceso de vitaminas podría originar también enfermedades. Por ello, se recomienda seguir una dieta equilibrada.

Por otra parte, son también importantes los hábitos de vida, como el ejercicio físico, evitar el tabaquismo, el estrés o la contaminación ambiental, así como un exceso en la exposición so-

lar. Esa dieta equilibrada implica ingerir al día unas 5 raciones de frutas, hortalizas y verduras, sobre todo frescas. También incluye 3-4 raciones de pescado a la semana, 2-3 de carne, legumbres, lácteos y cereales.

La Asociación de Ciencia y Tecnología de los Alimentos de Euskadi (ACTAE) aporta una lista en la que se incluyen los 10 alimentos más ricos en antioxidantes:

- Aguacates
- Bayas (moras, fresas, frambuesas, arándanos, etc.).
- Brécol.
- Repollo y todas las coles en general.
- Zanahorias.
- Cítricos.
- Uvas (contienen hasta 20 antioxidantes).
- Cebollas (sobre todo las moradas).
- Espinacas.
- Tomates. ■

la formación de la micela, cosa que no se consigue si no es con un aporte graso que induzca la secreción de bilis. A pesar de ello, no está todavía bien establecido cuál es el aporte mínimo de grasa para optimizar su absorción. Este punto es de especial importancia cuando se ingieren suplementos dietéticos de vitamina E.

En cuanto al mecanismo de acción, el alfatocoferol se sitúa en la membrana celular cercano a la superficie, lo que le permite una mejor funcionalidad como antioxidante y, lo es más importante, regenerar la forma oxidada de vitamina E mediante la interacción con otros antioxidantes, como pueden ser los flavonoides.

Las vitaminas C y E se hallan directamente relacionadas, ya que la primera actúa regenerando los radicales oxidados de la segunda.

En la tabla 1 se exponen los alimentos ricos en vitamina E.

**Tabla 1. Alimentos ricos en vitamina E\***

Aceite de girasol	55
Aceite de maíz	31
Germen de trigo	30
Avellanas	26
Almendras	25
Coco	17
Germen de maíz	16
Aceite de soja	14
Soja germinada	13
Aceite de oliva	12
Margarina	10
Cacahuets y nueces	9

\*Cantidades expresadas en mg/100 g. La cantidad recomendada por día es de 8-10 mg.

## Vitamina C

A esta vitamina le atribuyen propiedades antioxidantes y es de destacar su papel a la hora de evitar la proliferación de nitrosaminas.

Se ha utilizado con éxito en el tratamiento de algunos tumores de intestinos, como pólipos y adenomas. Se ha comprobado experimentalmente que inhibe la formación de nitrosaminas cancerígenas. También algunos estudios sugieren la posibilidad de tratamiento con ácido ascórbico para algunos tipos de cáncer (de vejiga, de pulmón, etc.).

La vitamina C actúa como antioxidante y agente reductor. Interviene proporcionando electrones a compuestos tanto en el interior de la célula como en el exterior. Así, puede actuar fuera de la célula, conjuntamente con la vitamina E, en la prevención de la oxidación lipídica. Es de esta forma que actúa frente la oxidación de las LDL, punto donde se inicia la lesión aterosclerótica. También puede actuar en la prevención del daño oxidativo sobre el ADN, cuya oxidación estaría relacionada con ciertos tipos de cáncer y envejecimiento.

Los alimentos con una mayor riqueza en esta vitamina son las frutas (cítricos, caquis, kiwis) y las hortalizas

(pimientos, perejil, coles, cebolla) frescas y crudas (tabla 2).

Es sabido que la vitamina C se destruye en parte por efecto del calor (cocción) y del almacenamiento prolongado. De ahí la gran importancia nutricional que tiene tomar vegetales crudos en las comidas y a diario, ya que, al igual que otras vitaminas hidrosolubles, apenas se acumula en nuestro organismo y éste la precisa continuamente.

Es muy sensible a la luz, a la temperatura y al oxígeno del aire. Incluso un zumo de naranja natural pierde su contenido de vitamina C a los 15-20 min de haberlo preparado, y también se pierde en las verduras cuando las cocinamos.

**Tabla 2. Alimentos ricos en vitamina C\***

Kiwi	500
Guayaba	480
Pimiento rojo	204
Grosella negra	200
Perejil	150
Caqui	130
Col de Bruselas	100
Limón	80
Coliflor	70
Espinaca	60
Fresa	60
Naranja	50

\*Cantidades expresadas en mg/100 g. La cantidad recomendada por día es de 50-60 mg.

## Vitamina A, betacaroteno y otros carotenoides

La vitamina A sólo está presente como tal en los alimentos de origen animal, mientras que en los vegetales se encuentra como provitamina A, en forma de carotenos.

Entre las funciones que realiza la vitamina A en el organismo, destacan su efecto trófico y protector de los epitelios (piel y mucosas), participando en la barrera defensiva-inmunológica de estas estructuras, por lo que se le atribuye un efecto preventivo frente a la posible aparición de cánceres de boca, estómago, colon, broncopulmonar y de cuello uterino. Algunos estudios han comprobado que el tratamiento con retinoides sintéticos disminuye en un 50% las recurrencias del cáncer de vejiga.

Los betacarotenos actúan atrapando radicales libres y moléculas de oxígeno libre; de ahí su efecto protector. Diferentes estudios han intentado demostrar su capacidad preventiva contra el cáncer de pulmón, por su efecto protector en la defensa sobre la pared epitelial. Algunos autores confirman incluso su efecto de reversión sobre células ya sensibilizadas a tumores, es decir, que los betacarotenos pueden conseguir que los tumores disminuyan de tamaño.

Los carotenoides forman un grupo de más de 600 compuestos que se encuentran de forma natural en las plantas y les proporcionan diferentes coloraciones.



## Betacaroteno

El carotenoide más conocido es el betacaroteno, que se convierte en el intestino en dos moléculas de vitamina A. Esta capacidad de convertirse en vitamina A es exclusiva de algunos carotenos y no posee una relación directa con su potencial antioxidante.

## Licopeno

Es el carotenoide que imparte el color rojo al tomate y a la sandía y que no se convierte en vitamina A en el organismo humano, lo que no impide que posea unas propiedades antioxidante muy elevadas.

Las concentraciones más elevadas de licopeno se encuentran en el tejido prostático. Un elevado consumo de licopeno se ha relacionado con la prevención de algunos tipos de cáncer, precisamente el de próstata.

Aunque el tomate es la mayor fuente de licopeno, también lo son otras verduras y frutas que presentan colores intensos como la sandía, la papaya, el albaricoque o el pomelo rosado. El tomate es el alimento que lo concentra en mayor cantidad, y se debe considerar que hay factores que afectan a su asimilación en el organismo, como su madurez, las distintas variedades o la forma de cocinarlo, todos influyentes en la cantidad y el grado de aprovechamiento del licopeno.

De todos ellos, es el tomate frito la forma en la que mejor se asimila esta sustancia, ya que, además del calor, hay cierta cantidad de grasa, lo que hace que el licopeno (soluble en grasa) se asimile mejor. En concreto, su presencia en el tomate frito es de unos 25 µg por cada 100 g, mientras que en el tomate fresco es de entorno a los 2 µg por cada 100 g.

## Luteína y zeaxantina

Otros carotenoides que tampoco se convierten en vitamina A son la luteína y la zeaxantina, que desarrollan un papel en la visión. Se encuentran en la retina y en la región macular (la luteína en ambas y la zeaxantina sólo en la región macular). Su deficiencia se relaciona con la degeneración macular.

La luteína y la zeaxantina, al igual que otros carotenos antioxidantes, están presentes en alimentos vegetales, aunque especialmente en vegetales de hojas verdes oscuro. Algas, guisantes, puerros, arándanos, brócoli, yema de huevo, espinacas, acelga, repollo, col, maíz, tomate, plátano, perejil, apio, flor de calabaza y naranja son algunas de las fuentes alimentarias de estos antioxidantes. También los pétalos de caléndula son una fuente habitual de la luteína que se usa como pigmento en la industria alimentaria.

Otros carotenos también actúan en la respuesta inmunitaria. Estudios llevados a cabo en una población de entre 65 y 86 años de edad, demuestran que el con-

**Tabla 3. Alimentos ricos en vitamina A\***

Vísceras de animales	5.800
Acedera	2.100
Zanahorias	2.000
Espinacas (cocidas)	1.000
Perejil	1.160
Mantequilla	970
Boniatos	670
Aceite de soja	583
Atún y bonito frescos o congelados	450
Quesos	240
Huevos	220
Otras verduras (tomates, lechugas, etc.)	130

\*Cantidades expresadas en µg/100 g (equivalentes de retinol).  
La cantidad recomendada por día es de 800-1.000 µg (como retinol).

sumo de carotenoides ha mejorado la respuesta inmunitaria. Los carotenos también actúan en las enfermedades cardiovasculares y parece ser que desempeñarían un papel en la prevención de la oxidación de las LDL que supondría el inicio de la lesión aterosclerótica.

La vitamina A (tabla 3) se encuentra en cantidades importantes en muchos vegetales de consumo cotidiano, generalmente en forma de betacarotenos, como es el caso de las zanahorias, albaricoques, boniatos, patatas dulces, espinacas, brécol, melón, etc. También la podemos extraer de huevos, productos lácteos e hígados de peces y animales.

Esta vitamina se destruye muy fácilmente con la luz, con la temperatura elevada y con los utensilios de cocina de hierro o cobre.

## Minerales

Otros potentes antioxidantes son minerales como el cobre, manganeso, selenio, cinc y hierro. Estos minerales ejercen su función antioxidante en diversos procesos y pasos metabólicos en el organismo.

### Cinc

Interviene en más de 200 reacciones enzimáticas y su déficit aumenta la producción de especies oxidadas y del estrés oxidativo.

### Cobre

Participa en funciones de carácter antioxidante de la familia de enzimas denominada SOD (superóxido dismutasa), encargada de eliminar el anión superóxido. Potencia el sistema inmunitario, participa en la formación de enzimas, proteínas y neurotransmisores cerebrales (renovación celular y estimulante del sistema



nervioso) y es un agente antiinflamatorio y antiinfeccioso. Asimismo, facilita la síntesis de colágeno y de elastina (constituyentes necesarios para el buen estado de los vasos sanguíneos, del cartílago, de los pulmones y de la piel); actúa como antioxidante, protegiendo las células de los efectos tóxicos de los radicales libres, y facilita la fijación del calcio y del fósforo.

## Manganeso

También interviene en esta familia de enzimas, concretamente en las que están situadas en la mitocondria.

## Selenio

Interviene en la síntesis de enzimas relacionados con la función oxidativa, como es la glutatión peroxidasa, que como su nombre indica elimina grupos peróxidos, incluyendo el peróxido de oxígeno.

Este mineral se incorpora a las proteínas en forma de selenoproteínas y, de este modo, ayuda a prevenir el daño celular. Estudios epidemiológicos relacionan la falta de selenio en la dieta con un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón, colorrectal y de próstata. El contenido en selenio de la dieta está en relación directa con el contenido en la tierra de cultivo; por ello, suelos deficitarios provocan déficit de este elemento en la población, como es el caso de China.

En ese caso, es de elección suplementar la dieta con aportes de selenio, preferiblemente en forma de selenometionina, que es la forma orgánica análoga de selenio, que incrementa fácilmente el nivel de selenio en sangre.

## Hierro

Forma parte del sistema antioxidante del organismo, ya que contribuye a eliminar grupos peróxidos. Sin embargo, su capacidad de cambiar de valencia fácilmente (2+/3+) hace que pueda también intervenir, dependiendo del medio, en la formación de radicales libres.

## Coenzima Q

La coenzima Q10 o ubiquinona es un compuesto liposoluble que puede ser aportado a través de muchos alimentos, aunque también puede ser sintetizado en el organismo humano. Los niveles de coenzima Q10 van disminuyendo con la edad, por lo que también se resienten los procesos metabólicos en los que se halla implicada. Dada su liposolubilidad, su absorción es muy baja, especialmente cuando la dieta son pobres en grasa.

Su actividad antioxidante principal radica en que, en su forma reducida, es un antioxidante liposoluble que inhibe la peroxidación lipídica en las membranas celulares y es especialmente importante su actividad impidiendo la oxidación de las LDL. También se encuentra

### CONSEJOS DESDE LA FARMACIA

#### Papel del farmacéutico

- Informar de que un adecuado aporte de antioxidantes a través de la dieta ayuda a contrarrestar el efecto ocasionado por los radicales libres y a prevenir enfermedades.
- Recomendar dietas basadas predominantemente en vegetales, ricas en diversidad de verduras y frutas, legumbres y alimentos poco refinados.
- Instar a llevar un estilo de vida saludable, con la práctica habitual de ejercicio físico, la supresión del tabaquismo y el mantenimiento de un índice de masa corporal de 20-25.
- Ser muy prudente a la hora de recomendar desde la oficina de farmacia suplementos con antioxidantes. ■

en la mitocondria, donde podría proteger las proteínas de membrana y el ADN del daño oxidativo que acompaña la peroxidación lipídica en esas membranas.

Actúa también como estimulante del sistema inmunitario, y a través de esta estimulación funciona también como anticancerígeno. Además, es capaz de regenerar directamente el alfatocoferol.

## Ácido lipoico

El ácido lipoico o ácido tióctico es también un compuesto que forma parte del capital antioxidante del organismo. Numerosos estudios han mostrado el efecto protector de glóbulos rojos y de ácidos grasos del daño oxidativo (típico del ejercicio intenso y de la excesiva exposición a los rayos ultravioletas del sol).

Es sintetizado por plantas y animales, así como por el organismo humano, aunque en este último caso en muy pequeña cantidad. Al ácido lipoico se le considera un buen regenerador de potentes antioxidantes como la vitamina C, la vitamina E, el glutatión y la coenzima Q10. Es liposoluble e hidrosoluble, lo que significa que puede actuar en cualquier parte del organismo.

Se encuentra en espinacas, brócoli, carne y levadura y ciertos órganos (como riñón y corazón).

Se ha descubierto que el consumo de suplementos de betacaroteno, vitamina A y vitamina E podría no sólo no ser beneficioso, sino además aumentar la mortalidad, según un estudio que ha recopilado y evaluado decenas de investigaciones publicadas sobre los efectos de los suplementos antioxidantes



## Flavonoides

Los flavonoides son compuestos con elevado poder antioxidante. Están constituidos por una gran familia de compuestos polifenólicos sintetizados por la plantas. Son unos potentes agentes antioxidantes que actúan como inactivadores de radicales libres o también como agentes quelantes de metales prooxidantes, como es el caso del hierro y del cobre.

Comprenden a los flavonoles, los antocianidoles y a las flavonas, colorantes naturales con acción antioxidante que constituyen el grupo más importante de la familia de los polifenoles, muy presentes en el mundo vegetal. Se ha demostrado que son un factor protector del sistema cardiovascular. Además, activan las enzimas glutatión peroxidasa y catalasa, antioxidantes naturales presentes de forma natural en nuestro organismo.

Sus fuentes alimentarias más habituales son: brasicáceas, verduras de hoja verde, frutas rojas, moradas y cítricos.

## Suplementos con antioxidantes

El 10-20% de la población adulta de Estados Unidos y Europa consume suplementos con antioxidantes, pero se debe ser prudente acerca de la recomendación en el consumo de éstos. Se ha descubierto que el consumo de suplementos de betacaroteno, vitamina A y vitamina E podría no sólo no ser beneficioso, sino además aumentar la mortalidad, según un estudio que ha recopilado y evaluado decenas de investigaciones publicadas sobre los efectos de los suplementos antioxidantes. Este metaanálisis, realizado por el Grupo Cochrane Hepato-Biliar del Hospital de la Universidad de Copenhague y publicado en febrero de 2007 en la revista médica JAMA, se basa en el análisis de 68 investigaciones muy variadas, en las que participaron 232.606 personas (recogidas en 385 publicaciones). En 2004, este mismo grupo evaluó la relación entre el consumo de suplementos antioxidantes y la aparición de cáncer gastrointestinal. El estudio fue publicado en *Lancet* y no se encontraron evidencias de capacidad preventiva alguna, sino que los suplementos antioxidantes parecían aumentar la mortalidad global.

El trabajo de 2007 ya no busca conocer el efecto de los suplementos antioxidantes en un tipo de cáncer, sino el efecto antioxidante en general. En concreto, el uso de betacaroteno, de vitamina A y de vitamina E apareció asociado respectivamente a un 7, un 16 y un 4% de aumento de riesgo de mortalidad. En cambio, no se halló más riesgo de mortalidad, pero tampoco efectos beneficiosos asociados al uso de vitamina C ni del selenio.

Por tanto, vemos que el betacaroteno, la vitamina A y la vitamina E, tomados solos o en combinación con otros suplementos antioxidantes, aumentan la mortalidad de forma significativa. No hay evidencia de que la vitamina C aumente la longevidad. El selenio tendió a

**Tabla 4. Consecuencias negativas del consumo de suplementos antioxidantes**

- La vitamina C es hidrosoluble y difícilmente se acumula en el cuerpo, pero una sobredosis puede provocar diarreas y otras complicaciones
- La vitamina E es liposoluble y un exceso puede causar conjuntivitis, daños en las mucosas de los labios o en la piel, e incluso caída de pelo y rotura de huesos
- El selenio en exceso es uno de los minerales más tóxicos para el organismo, y puede provocar caída de pelo, alteración de las uñas, dientes y náuseas
- La vitamina A en exceso puede provocar dolores de cabeza e irritabilidad, así como alteraciones en el metabolismo óseo

reducir la mortalidad, pero hacen falta más estudios que lo confirmen. Según este estudio, no es recomendable tomar betacaroteno, vitamina A ni vitamina E con fines preventivos, ya que estos tres suplementos antioxidantes podrían aumentar la mortalidad.

Algunos investigadores más escépticos afirman que, aunque es cierto que una dieta rica en vegetales resulta protectora frente al riesgo cardiovascular o determinados cánceres, en realidad no se puede vincular esa protección de la dieta a algún compuesto concreto, ni siquiera los antioxidantes.

Sí debemos afirmar que se recomienda tomar durante toda la vida, a dosis fisiológicas y a través de la dieta, todos los antioxidantes necesarios y no tomarlos a dosis farmacológicas y a través de preparados farmacéuticos tan sólo durante ciertas etapas de la vida.

Aunque no son frecuentes las intoxicaciones por exceso de antioxidantes, el consumo de suplementos vitamínicos pueden tener consecuencias negativas (tabla 4).

A pesar de los posibles efectos secundarios, se dan varias situaciones en las que puede ser necesario tomar más cantidad de antioxidantes por una mayor producción de radicales libres: ancianos, deportistas, presentan ciertas enfermedades, etc.

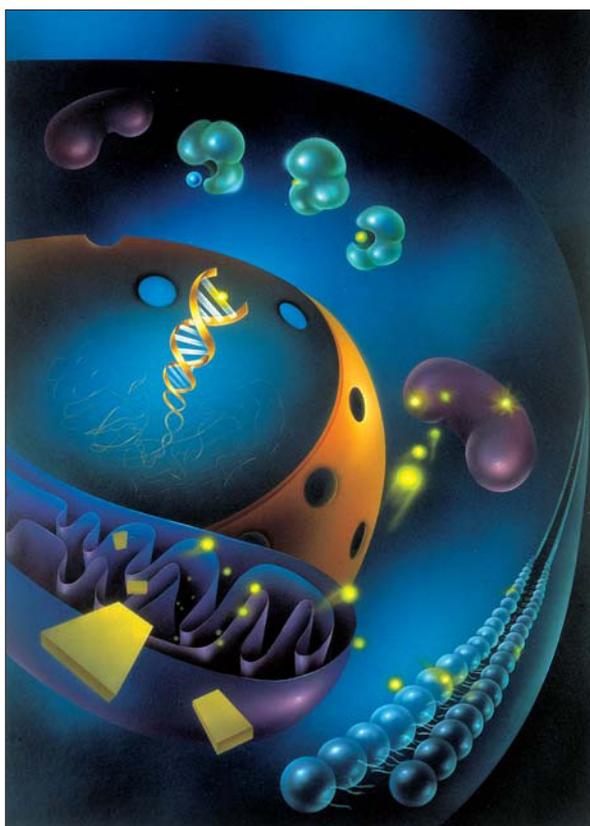
De todas formas, a las personas que deciden tomar algún suplemento se les aconseja que elijan siempre los de origen natural: polen, algas o ginseng, antes que concentrados vitamínicos en cápsulas. No hay que olvidar recomendar a todo el mundo el seguimiento de una dieta equilibrada. Si hay que destacar algún alimento especialmente rico en antioxidantes, haremos referencia al aceite de oliva o al perejil. ■

## Bibliografía general

- Rafecas M. Antioxidantes para una mejor calidad de vida. *Acofar*. 2006;454:28-30.
- Rafecas M. La coenzima Q10. *Acofar*. 2005;448:42-5.
- Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs. Food and Nutrition Board. Commission on Life Sciences. National Research Council. Raciones dietéticas recomendadas. Barcelona: Consulta; 1991.
- www.consumaseguridad.com
- www.consumer.es

# Influencia de los radicales libres en el envejecimiento celular

FERNANDO PAREDES SALIDO y JUAN JOSÉ ROCA FERNÁNDEZ  
Farmacéuticos.



Se denominan radicales libres a aquellas moléculas que tienen un electrón desapareado en su orbital más externo. Esto les confiere una capacidad de reacción muy elevada, por lo que son capaces de actuar en los sistemas biológicos produciendo cambios en la composición química o en la estructura de los elementos celulares que los hace incompatibles con la vida. En el presente trabajo se aborda la influencia de los radicales libres en el envejecimiento celular.

Los radicales libres se pueden formar a partir de muchas moléculas, pero los derivados de la molécula del oxígeno son los que tienen mayor importancia en patología humana.

Los organismos vivos han diseñado estrategias genéticas para defenderse de las agresiones de los radicales libres. Se trata de las enzimas que aceleran su inactivación, como la

superóxidodismutasa (SOD), la catalasa, y la glutatión peroxidasa, entre otras. Hay que destacar también las moléculas que existen fisiológicamente, como la ceruloplasmina, el ácido úrico, las vitaminas antioxidantes, los betacarotenos, la cisteína, y las sustancias que actúan como agonistas del glutatión, como la N-acetilcisteína.

## Radicales libres

Aunque hace ya más de medio siglo que se sabe que el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) se forma de manera natural en los seres vivos, hasta 1969 no se comenzaron a conocer los aspectos biológicos de los radicales superóxido ( $O_2^-$ ) e hidroxilo ( $OH^\cdot$ ). Por aquellos mismos años, McCordy

y Fridovich descubrieron la superóxido dismutasa (SOD), una enzima que transforma el radical superóxido en  $H_2O_2$  y  $O_2$ .

Es bien sabido que los electrones se disponen alrededor de los núcleos de los átomos en capas perfectamente definidas que se denominan orbitales. Cada orbital contiene un máximo de dos electrones que se hallan apareados, es decir, tienen espines opuestos. La mayoría de las sustancias presentes en el organismo contienen sólo electrones apareados y suelen ser, por tanto, químicamente estables. Los radicales son especies químicas que contienen orbitales desapareados en su orbital más externo. Estos electrones desapareados les confieren una enorme reactividad química que le conducirá a interactuar rápidamente con otras moléculas.

Estos radicales pueden también reaccionar con una especie química estable. El radical puede, en este caso, cederle su electrón desapareado, tomar uno de esta molécula para aparear su electrón, o unirse a ella. En cualquiera de los tres casos la situación resultante es la génesis de otro radical químicamente agresivo.

El oxígeno es una molécula básicamente oxidante, hasta el punto de que es el principal responsable de la producción de especies oxidantes en las células de metabolismo aerobio.

### Estrés oxidativo

El radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ) procede de la rotura del enlace covalente entre el oxígeno y el hidrógeno de una molécula de agua, reacción en la que también se genera otro oxidante, el  $\cdot H$ .

El  $\cdot OH$  es el radical más reactivo que nuestra química conoce. Puede interactuar con las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y alterar la información genética de las células, o estimular la peroxidación lipídica, en la que el  $\cdot OH$  ataca a los ácidos grasos poliinsaturados, convirtiéndolos a su vez en oxidantes. Un sólo radical  $\cdot OH$  puede transformar cientos de moléculas de ácidos grasos en hidroperóxidos, que al descomponerse produ-

**Tabla 1. Compuestos de oxígeno reactivos de interés en el estrés oxidativo**

Compuesto	Características
$O_2^-$ (anión superóxido)	Se forma en reacciones de autooxidación
$HO_2$ (radical perhidroxilo)	Forma hidrogenada del anterior. Más liposoluble
$H_2O_2$ (peróxido de hidrógeno)	No es un radical libre, pero tiene una acción oxidante
$OH$ (radical hidroxilo)	Es el radical libre más reactivo que se conoce
$RO$ (radical alkoxy)	
$ROO$ (radical peroxi)	
$^1O_2$ (oxígeno singlete)	

cen aldehídos, auténticos venenos para las membranas celulares.

El radical peroxilo ( $ROO$ ) tiene una menor reactividad que el anterior.

La molécula de  $H_2O_2$  y la del ácido hipocloroso ( $HOCl$ ) se comportan como oxidantes, al igual que la mayoría de los radicales libres, aunque sería más correcto referirse a ellos como especies reactivas de oxígeno (ERO).

La unión de oxígeno con nitrógeno puede dar lugar a la formación de óxido nitroso, capaz de inducir la peroxidación lipídica.

Los iones  $Fe^{+++}$  y  $Cu^{++}$  actúan como catalizadores en la formación de radicales hidroxilo. En presencia de estos iones, el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) reacciona violentamente con moléculas de oxígeno dando lugar a radicales hidroxilo.

Otras sustancias como el ácido ascórbico son capaces de reducir el ión férrico ( $Fe^{+++}$ ) a ferroso ( $Fe^{++}$ ), que cataliza la producción de oxidantes. Es muy importante mantener estos metales fuera del alcance de los oxidantes.

En la tabla 1 se incluyen los compuestos de oxígeno reactivos de interés en el estrés oxidativo y sus comentarios.

#### Procedencia de los radicales libres

Los oxidantes, aunque son químicamente muy inestables y altamente tóxicos para las células, se producen en condiciones normales en el interior de éstas. Se estima que el 5% de todo el oxígeno que consumimos en las etapas finales del metabolismo oxidativo sigue la llamada vía univalente. Varios de los metabolitos intermedios que se generan son radicales libres. Por tanto, el metabolismo normal es una fuente de radicales libres.

La xantina oxidasa (enzima responsable de la conversión de hipo-

xantina en ácido úrico) también genera radicales libres (radicales superóxido).

La segunda fuente de radicales libres es también endógena y está constituida por el metabolismo de los fagocitos (neutrófilos y macrófagos). Éstos están dotados de diversas enzimas líticas (proteasas, lipasas, nucleasas), así como de vías metabólicas (mieloperoxidasa en el caso de neutrófilos) que generan diversas especies químicas agresivas (peróxido de hidrógeno, radicales superóxido e hidroxilo).

Los oxidantes pueden proceder del exterior, ya sea directamente o como consecuencia del metabolismo de ciertas sustancias. De las fuentes exógenas de radicales libres, el tabaquismo es una de las más importantes. El humo del tabaco es una mezcla de sustancias entre las cuales destacan los óxidos de nitrógeno y de azufre. Otros componentes del humo del tabaco pueden interactuar con el citocromo P450 y con el catabolismo del ácido araquidónico y de las flavonas.

Los óxidos de nitrógeno pueden también proceder de la contaminación atmosférica.

Los hidrocarburos presentes en la polución ambiental constituyen, asimismo, una fuente nada despreciable de radicales libres.

El ozono ( $O^3$ ) es una ERO dotada de un extraordinario poder oxidante. Puede proceder de la acción fotoquímica de las radiaciones electromagnéticas sobre el oxígeno, de los campos eléctricos o de la combustión de los carburantes. Su toxicidad se manifiesta tras exposiciones de pocas horas a concentración de tan sólo 3 o 4 partes por millón (ppm). Es muy poco abundante en las capas más bajas de la atmósfera (1 ppm), aunque su con-

centración aumenta a medida que nos elevamos sobre el nivel del mar hasta alcanzar las 10 ppm. El O<sup>3</sup> puede oxidar grupos (-SH, -NH<sub>2</sub>, -OH y -COH), y en los fosfolípidos de las membranas celulares induce la peroxidación lipídica.

Una concentración de oxígeno (O<sub>2</sub>) demasiado elevada puede generar también una sobrecarga de ERO. Así, cuando la concentración de O<sub>2</sub> en el aire inspirado sobrepasa el 30-40%, las defensas antioxidantes comienzan a fracasar. Una concentración del 100% es altamente tóxica y sólo se suele resistir, sin que aparezcan lesiones, durante unos pocos minutos.

*Acción de los radicales libres*

Las sustancias oxidantes pueden actuar sobre cualquier molécula, aunque algunas parecen ser más susceptibles que otras a la acción de los antioxidantes. Especialmente sensibles resultan los ácidos nucleicos, las proteínas y los fosfolípidos presentes en todas las membranas de las células. La interacción de los oxidantes con estas moléculas producirá en ellas una modificación estructural, que se traducirá en una alteración funcional. El efecto que producen los oxidantes en los organismos vivos se ha denominado estrés oxidativo.

Aunque el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> no es un radical libre, tiene suficiente agresividad para ser considerado ERO. Este radical libre, en presencia de iones hierro (Fe) o de cobre (Cu), reacciona activamente con el radical superóxido, lo que genera los perjudiciales radicales hidroxilo (·OH).

Lo malo no es que se generen radicales libres en el organismo, fenómeno que ocurre en situacio-

**Tabla 2. Procesos en los que los oxidantes desempeñan algún papel etipatogénico**

- Síndromes de isquemia/reperfusión*
- Accidentes vasculares cerebrales
  - Cardiopatía isquémica
  - Isquemia mesentérica
  - Neuropatías postraumáticas y postisquémicas
  - Transplantes y preservación de órganos
  - Necrosis tubular aguda

- Procesos inflamatorios*
- Colagenosis
  - Quemaduras
  - Infecciones
  - Pancreatitis
  - Bronquitis crónica/efisema
  - Síndrome de distrés respiratorio del adulto
  - Reacciones adversas a ciertos fármacos
  - Fibrosis pulmonar
  - Síndrome del aceite tóxico

- Procesos degenerativos*
- Lesiones seniles oculares (cataratas)
  - Arterioesclerosis
  - Envejecimiento
  - Complicaciones de la diabetes

- Otros*
- Úlcera péptica
  - Reacciones adversas a fármacos
  - Fibroplasia retrolental
  - Transformación cancerosa

nes normales, sino que exista un desequilibrio entre su producción y su eliminación, que es lo que determina que aparezca o no la enfermedad.

Parece que los radicales libres contribuyen de forma importante a la aparición de enfermedades tales como la arterioesclerosis, la artritis reumatoide, el enfisema, el

síndrome del distrés respiratorio del adulto o los procesos isquémicos del sistema nervioso central. Es posible que en otros procesos como las enfermedades fibrosantes, el síndrome del aceite tóxico, la úlcera péptica, ciertos cánceres, e incluso el envejecimiento, intervengan los radicales libres. Los procesos en los que los oxidantes desempeñan algún papel etipatogénico se incluyen en la tabla 2.

Fármacos como la bleomicina, la ciclofosfamida, nitrofurantoína o el paraquat pueden producir graves reacciones de toxicidad pulmonar, que se creen pueden estar mediadas por los radicales libres.

*Antioxidantes*

Algunos de los mecanismos antioxidantes conocidos son de naturaleza enzimática. De estos mecanismos, algunos actúan en el interior de las células, mientras que otros parecen ser más eficaces en el medio extracelular (fig. 1).

La catalasa es una enzima que destruye el peróxido de hidrógeno, transformándolo en H<sub>2</sub>O (agua) y O<sub>2</sub>. La principal función de la SOD parece ser la de eliminar específicamente el anión superóxido. Se sintetiza principalmente en los epitelios, particularmente el alveolar, y en los endotelios vasculares.

El glutatión (GSH) es el elemento central de muchos sistemas detoxificadores. Contiene un grupo sulfhidrilo (-SH), que lo hace idóneo para atenuar el efecto de los radicales libres.

La albúmina o ciertos ácidos grasos pueden actuar de manera no específica amortiguando el efecto oxidativo de los radicales libres. Los tocoferoles presentes en el suero y en las membranas de los hematíes protegen la integridad de las membranas celulares. Además, pueden neutralizar al oxígeno singlete (O<sub>2</sub>), otro radical libre.

El ácido ascórbico tiene un efecto similar al de la catalasa, desdoblado el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. También funcionan como antioxidantes circulantes la nicotinamida y el ADP.

Los carotenos, sustancias muy relacionadas con la vitamina A, debido a su gran liposolubilidad,

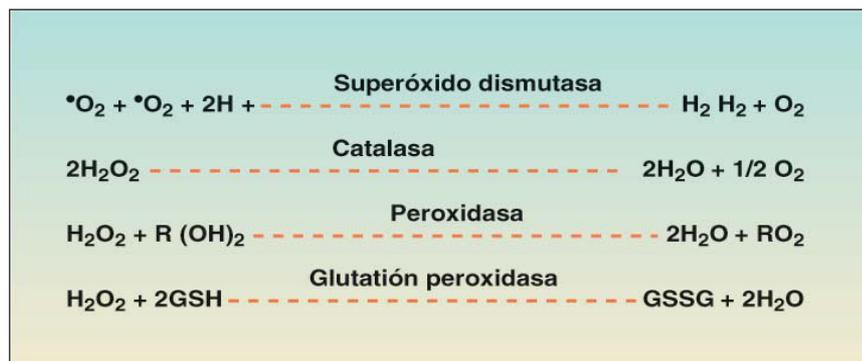


Fig. 1. Sistemas antioxidantes enzimáticos y reacciones que catalizan.

actúan prioritariamente en los compartimentos más hidrofóbicos, en los que penetran con gran facilidad. El licopeno (una sustancia de tipo carotenoide) es el mejor agente neutralizador del oxígeno singlete que se conoce.

El ácido úrico es otra molécula con capacidad antioxidante que neutraliza eficazmente al radical hidroxilo y peroxilo, y puede prevenir al ácido ascórbico de la oxidación. Un aminoácido como la taurina, presente tanto en el medio intracelular como el extracelular, es también un buen antioxidante, siendo su concentración más elevada en aquellas células que soportan más carga oxidativa.

Ciertos fármacos como la indometacina y otros antiinflamatorios no esteroideos, al bloquear la vía de la ciclooxigenasa, inhiben la hiperreactividad inducida por los antioxidantes inhalados.

De los antioxidantes extracelulares, hay que destacar las antiproteasas y la ceruloplasmina, principal inhibidor sérico de la peroxidación lipídica.

Existen, por último, antioxidantes artificiales que ya se han comenzado a emplear en medicina; entre ellos cabe destacar la N-acetilcisteína, el dimetilsulfóxido (DMSO), la etildimetiltiourea y el etanol. Los tres últimos poseen actividad antirradicales libres y pueden neutralizar el efecto del pernicioso radical hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ). En la tabla 3 aparecen los diferentes tipos de antioxidantes.

## Envejecimiento

El glutatión es el tiol no proteico más abundante de la célula. La importancia de éste en el envejecimiento fue objeto de estudio inicialmente por Pinto y Dartley, y más tarde por Lang et al.

Harman estableció en 1956 que el envejecimiento se debía a la acción oxidante de los radicales libres. Por tanto, los antioxidantes pueden administrarse para disminuir los efectos del envejecimiento en el organismo.

Aproximadamente el 2% del oxígeno que utilizan las células no se convierte en agua, sino en espe-

**Tabla 3. Tipos de antioxidantes**

### Enzimáticos

- Catalasa
- Superóxido dismutasa (SOD)
- Sistema glutatión
- Glucosa fosfato deshidrogenasa (genera NADPH)

### No enzimáticos

#### Endógenos

- Glutatión
- NADPH
- Tocoferoles
- Ácido ascórbico
- Carotenos (albúmina, ceruloplasmina y ácidos grasos)

#### Exógenos

- Etanol
- Etildimetiltiourea
- Dimetilsulfóxido (DSO)
- N-acetilcisteína y otros tioles

cies reactivas de oxígeno. La mayoría de estas especies se originan en la mitocondria. De ahí la importancia de ésta y, especialmente, del ADN mitocondrial para entender el envejecimiento.

Para minimizar el efecto del envejecimiento se administran los antioxidantes. De hecho, el papel protector de los antioxidantes contra el envejecimiento ha sido objeto de estudio y está probado en la actualidad. Así, se ha observado que aquellos antioxidantes que protegen contra la oxidación del glutatión son efectivos para evitar la pérdida de las funciones fisiológicas que se observan en el envejecimiento.

### *Teoría del envejecimiento asociada a los radicales libres*

El envejecimiento es un proceso multifactorial. Una de las teorías más importantes es la de los radicales libres, propuesta por Harman en 1956. De acuerdo con esta teoría, los radicales libres producidos en el metabolismo del oxígeno causan daño a las células, lo que conduce a alteraciones en el metabolismo. La idea general de esta teoría es que los antioxidantes celulares no son capaces de detoxificar las especies reactivas de oxígeno que se generan continuamente en la vida. Por ello, el envejecimiento celular está asociado a un estrés oxidativo crónico.

Se observó que las especies que tienen un consumo alto de oxígeno tienen una longevidad baja. Sin embargo, los pájaros y los primates constituyen excepciones. Esto puede explicarse por el hecho de que las mitocondrias de las células de estos animales producen menos radicales que las mitocondrias de otros. Por tanto, las especies más longevas producen menos radicales libres.

Varios autores han encontrado una relación entre la oxidación del glutatión y el envejecimiento de varios animales. Esta oxidación puede deberse a un aumento en la producción de radicales libres o a una disminución en su capacidad de detoxificación. De este modo, el envejecimiento se asocia con una disminución de las enzimas que catalizan la reducción del glutatión, como la glutatión reductasa o la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, y a un aumento de la actividad de las enzimas que favorecen la oxidación del glutatión como la glutatión peroxidasa o la transferasa.

### *Papel de las mitocondrias en el envejecimiento celular*

Jaime Miquel et al propusieron la llamada teoría mitocondrial del envejecimiento celular. Esta teoría establece que la senescencia se debe a la acción de los radicales libres sobre el genoma mitocondrial de las células. Muchos estudios han demostrado que existe un daño al ADN mitocondrial, a las proteínas y a los lípidos. También se han observado cambios en la función y morfología de las mitocondrias asociado al envejecimiento.

Estas lesiones oxidativas en el ADN mitocondrial afectan a los genes mitocondriales, causando delecciones y mutaciones puntuales, lo cual puede contribuir a la aparición de enfermedades neurodegenerativas.

Muchos investigadores han observado que la actividad respiratoria global de las mitocondrias disminuye con la edad en hígado, músculo esquelético y cerebro. Las mitocondrias de animales viejos producen más radicales libres que las de los jóvenes y la tasa de producción de agua oxigenada presenta una correlación inversa con las

variaciones en la longevidad entre especies. Estos resultados demuestran que la generación de prooxidantes es un factor que influye en la velocidad del envejecimiento. Por tanto, el daño mitocondrial está estrictamente relacionado con el envejecimiento.

La peroxidación lipídica es un factor esencial en el proceso de senescencia de las células aeróbicas. Se necesita la formación de radicales de oxígeno en las membranas para que se inicie la peroxidación lipídica. Los peróxidos lipídicos se pueden romper y dar lugar a aldehídos que son un importante marcador de envejecimiento.

También se ha descrito daño a las proteínas atribuibles a radicales libres. Así, en el paso a células más viejas, se produce un descenso en la actividad de la proteasa alcalina neutra que degrada proteínas oxidadas. La acumulación de estas proteínas está relacionada con el deterioro de la función fisiológica.

Por otra parte, se ha demostrado que los radicales libres del oxígeno, modifican cada día unas 10.000 bases de ADN por célula. Las enzimas reparadores del ADN son capaces de eliminar la mayoría de las lesiones oxidativas, pero no todas. Estas lesiones se acumulan con la edad y la mayoría se originan en el ADN mitocondrial, no en el ADN nuclear. Se ha demostrado que la oxidación del ADN mitocondrial se asocia con la oxidación del glutatión mitocondrial.

La presencia de lesiones oxidativas demuestra que la protección antioxidante del GSH no es suficiente en el envejecimiento. Por ello, es importante incrementar la acción del glutatión mediante el aumento de la concentración de GSH.

#### *Uso de los antioxidantes*

La teoría de los radicales libres hace posible la utilización de antioxidantes, como las vitaminas C o E. Según esta teoría la administración de estas sustancias protegería contra el envejecimiento. Se ha observado que las vitaminas C o E protegen contra la oxidación del glutatión y el ADN mitocondrial. Asimismo, la vitamina E parece ser que protege del daño

oxidativo inducido por el ejercicio físico, tanto en individuos jóvenes como viejos.

Pero la administración de los antioxidantes no está exenta de riesgos. La cisteína puede tener un efecto prooxidante, la administración de betacaroteno en fumadores aumenta la incidencia de cáncer de pulmón, y la vitamina E disminuye la respuesta aguda de los neutrófilos durante el ejercicio físico. Por tanto, la administración de dosis elevadas de antioxidantes debe realizarse con precaución, pues no es una panacea, sino una posibilidad.

El oxígeno es una  
de las moléculas más  
necesarias para los seres  
vivos, pero también  
muestra toxicidad  
porque da lugar  
a la formación  
de los radicales libres

#### **Conclusiones**

El oxígeno es una de las moléculas más necesarias para los seres vivos, pero también muestra toxicidad porque da lugar a la formación de los radicales libres. Éstos causan modificaciones en los lípidos insaturados, en las proteínas y en el ADN. Este daño está implicado en la aparición de enfermedades como las cardiovasculares, el Parkinson o el cáncer. El daño al ADN parece estar en relación con el envejecimiento. Para evitar el exceso de radicales libres han aparecido una serie de defensas antioxidantes. Unas son endógenas, como el glutatión y las enzimas antioxidantes, y otras son exógenas, como las vitaminas E y C y los carotenoides.

Por otra parte, una gran cantidad de experimentos apoyan el papel de la teoría de los radicales

libres en el envejecimiento. El glutatión es un antioxidante endógeno fundamental. La senescencia está asociada a un descenso del glutatión reducido y a un aumento del glutatión oxidado. El glutatión mitocondrial es crítico y se oxida en mayor medida que el citosólico. Esta oxidación se relaciona con la oxidación del ADN mitocondrial. Asimismo, la administración de antioxidantes o de precursores del glutatión es muy importante para prevenir el envejecimiento. □

#### **Bibliografía general**

- Buja LM, Eigenbrodt EH. Apoptosis and necrosis. Basic types and mechanism of cell death. Arch Pathol Lab Med 1993;1208-14.
- Fridovich I. Superoxide dismutases. Adv Enzymol 1974;41:35-48.
- García de la Asunción J, Millán A, Plá R, Bruseghini L, Esteras A, Pallardó FV, Sastre J, Viña J. Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age-associated oxidative damage to mitochondrial DNA. FASEB J 1996;10:333-8.
- Halliwell B, Gutteridge. Free radicals in biology and medicine. Oxford: Clarendon Press, 1989.
- Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry, J Gerontol 1956;11:298-300.
- Hazelton GA, Lang CA. Glutathione contents of tissues in the aging mouse. Biochem J 1980;188:25-30.
- Jankovic BD. Neuromodulation. From phenomenology to molecular evidence. Ann NY Acad Sci 1994;1-38.
- Miquel J, Economos AC, Fleming J y Johnson JE Jr. Mitochondrial role in cell aging. Exp Gerontol 1980;15:579-91.
- Re P, Bartley WA. Negative correlation between oxygen uptake and glutathione oxidation in rat liver homogenates. Biochem J 1969;114:5-9.
- Shigenaga MK, Hagen TM y Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. Proc Natl Acad Sci USA 1991;10771-8.
- Viña J, Sastre J, Antón V, Bruseghini L, Esteras A, Asensi M. Effect of aging on glutathione metabolism. Protection by antioxidants. En: Emerit I, Chance B (editors). Free radicals and aging. Basilea: Birkhauser Verlag, 1992; 136-44.
- Viña J. Glutathione: metabolism and physiological functions. Boston: CRC Press, 1990.

## IMPORTANCIA DE LAS ESPECIES REACTIVAS AL OXIGENO (RADICALES LIBRES) Y LOS ANTIOXIDANTES EN CLINICA.

THE IMPORTANCE OF REACTIVE OXYGEN SPECIES (FREE RADICALS) AND ANTIOXIDANTS IN CLINIC

OXIGENO ESPEZIE ERREAKTIBOEK (ERRADIKAL LIBREAK) ETA ANTIOXIDATZAILEEK KLINIKAN DUTEN GARRANTZIA

**A. San-Miguel, F.J. Martin-Gil.**

*Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Rio Hortega. Valladolid. Castilla y León. España UE.*

### RESUMEN

**Las reacciones de óxido reducción tienen una amplia distribución en la naturaleza, y las células de nuestro organismo no están ajenas a estos procesos; muy por el contrario la transformación de los alimentos en sustratos más simples, de los cuales es posible obtener energía, involucra reacciones químicas de óxido reducción. Durante el proceso de respiración celular se consume oxígeno, y se genera ATP (adenosin trifosfato), quedando como productos dióxido de carbono y agua. Sin embargo, durante esta normal transformación se producen también otras moléculas residuales, las especies reactivas del oxígeno o radicales libres.**

**Los radicales libres (RL) son átomos o moléculas inestables, altamente reactivas que atacan los enlaces de proteínas de los tejidos, los fosfolípidos poliinsaturados de las membranas celulares, carbohidratos, y los ácidos nucleicos de las células. Al actuar, se activa una reacción en cadena que podría incluso llevar a la muerte de la célula. La producción de radicales libre es un fenómeno natural, dinámico y continuo, el daño que estos compuestos puedan provocar depende de un delicado equilibrio con los sistemas antioxidantes que protegen a las células de nuestro organismo. Los mecanismos de defensa para neutralizar a los radicales libres son múltiples y variados y pueden dividirse en dos grupos.**

**El estrés oxidativo se produce al romperse el equilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y los mecanismos de defensa antioxidante, lo que lleva a una variedad de cambios fisiológicos y bioquímicos que provocan el deterioro y muerte celular. Este tipo de daño puede ser medido mediante métodos directos e indirectos.**

**Palabras clave: Estrés oxidativo, especies reactivas al oxígeno, antioxidantes.**

---

Correspondencia:  
Dr. A. San-Miguel  
Servicio de Análisis Clínicos.  
Hospital Universitario Rio Hortega.  
Rondilla de Santa Teresa 9.  
47001. Valladolid. Castilla y León. España UE.  
Correo electrónico: asanmiguel@hurh.sacyl.es

## SUMMARY

Oxide reduction reactions are well spread out in nature, and the cells of our organism are not so far away from these processes; on the contrary, the transformation of foods into more single strata, from which it is possible to obtain energy, involves chemical oxide reduction reactions. Oxygen is consumed during the cellular respiration process and ATP (adenosine triphosphate) is generated, ending up as carbon dioxide and water products. However, other residual molecules, reactive oxygen species or free radicals are also produced in the course of this normal transformation. Free radicals (FR) are unstable atoms or molecules which are highly reactive and attack the links maintained by proteins with tissues, polyunsaturated phospholipids of cellular membranes, carbohydrates and nucleic acids in cells. When they act, a chain reaction is triggered off that can even lead to the death of the cell. The production of free radicals is a natural, dynamic and continuous phenomenon; the damage these compounds can cause depends on a delicate balance with the antioxidant systems that protects the cells of our organism. There are many different defence mechanisms available for neutralising free radicals, and these can be divided into two groups. Oxidative stress occurs when the balance between the production of reactive oxygen species and antioxidant defence mechanisms is broken, which leads to a variety of physiological and biochemical changes that in turn cause damage and cellular death. This type of damage can be measured using both direct and indirect methods.

**Key words:** oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidants.

## LABURPENA

Erredukziozko oxido erreakzioak naturan oso barreiatuta daude, eta gure organismoko zelulek ere ezin diete ihes egin prozesu horiei. Bestalde, elikagaiak substratu sinpleagoetan eraldatzeak (horietatik energia eskuratzeko) erredukziozko oxido erreakzio kimikoak eragiten ditu. Arnasketa zelularra prozesuan, oxigenoa kontsumitu eta ATP (adenosin trifosfatoa) sortzen da; beraz, karbono dioxidoa eta ura geratzen zaizkigu produktu moduan. Alabaina, eraldaketa arunt honetan, bestelako hondakin molekula batzuk ere sortzen dira: oxigeno espezie erreaktiboak edo erradikal libreak, alegia. Erradikal Libreak (EL) atomo edo molekula ezegonkorak dira, oso-oso erreaktiboak, eta ehunen proteina loturei, zelula mintzen fosfolipido poliinsaturatuei, karbohidratoei eta zelulen azido nukleikoei erasotzen diete. Lanean hastean, kate erreakzioa aktibatzen da, eta zelula hiltzera ere irits liteke. Erradikal libreen produkzioa gertakari natural, dinamiko eta etengabekoa da; konposatu horiek eragin dezaketen kaltea, ordea, gure organismoko zelulak babesten dituzten antioxidatzaile sistemekiko oreka zail baten araberakoa izango da. Ezin konta ahala defentsa modu daude erradikal libreak neutralizatzeko; askotarikoak dira gainera, eta bi multzotan bana daitezke. Oxidazio estresa, hain zuzen, oxigeno espezie erreaktiboen produkzioaren eta defentsa modu antioxidatzaileen arteko oreka hausten denean gertatzen da. Horrek aldaketa fisiologiko eta biokimiko ugari dakartza, eta ondorioz, zelula hondatzea eta baita hiltzea ere gerta liteke. Era honetako kalteak metodo zuzen eta zeharkakoekin neur daitezke.

**Hitz gakoak:** oxidazio estresa, oxigeno espezie erreaktiboak, antioxidatzaileak.

## INTRODUCCION

El oxígeno está asociado a las condiciones de vida aerobia y representa la fuerza motriz para el mantenimiento del metabolismo y viabilidad celular, al mismo tiempo que entraña un peligro potencial debido a las especiales características paramagnéticas de este gas, responsable de la formación de intermediarios parcialmente reducidos y dotados de una alta reactividad, conocidos como especies reactivas al oxígeno (ROS).

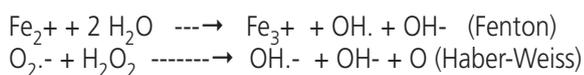
Entre las especies oxigénicas reactivas cabe destacar los radicales libres como el ion superóxido ( $O_2^-$ ), radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ), alcoxilo ( $ROO\cdot$ ) y óxido de nitrógeno. Un segundo grupo de ROS lo constituyen los no radicales como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), oxígeno singlete ( $^1O_2$ ) y peroxinitrito ( $ONOO^-$ ). Estos compuestos por sí no son reactivos pero en presencia de metales de transición como el Fe o Cu u otros ROS generan RL.

Los radicales libres (RL) son especies químicas que contienen en su estructura uno o más electrones desapareados, lo que los convierte en compuestos altamente inestables y de gran actividad asociada a la necesidad de ceder o tomar un electrón de una estructura molecular adyacente con la finalidad de estabilizarse (1).

La toxicidad de cada radical o especie oxigénica reactiva viene determinada, desde el punto de vista químico, por cuatro características básicas, como son reactividad, especificidad, selectividad y difusibilidad. Los tres componentes con mayor capacidad de difusión son:  $O_2^- < H_2O_2 < OH\cdot$ . Capaces de reaccionar con moléculas que se encuentran alejadas del lugar de origen incluso con capacidad de atravesar membranas celulares.

- El radical superóxido, carece de reactividad suficiente para atacar directamente a las macromoléculas aunque puede actuar como oxidante débil o como agente reductor.

- El peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), no es un radical libre pero si se le considera el principal intermediario en el metabolismo de las especies reactivas del oxígeno. En presencia de trazas de catalizadores metálicos como el hierro, el cobre o de otros RL puede dar lugar a la formación de  $\cdot OH$ . A través de las reacciones de Fenton o Haber-Weiss (2).



- El radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ) es una de las especies oxigénicas más reactivas presentes en el organismo. De vida extremadamente corta y alta reactividad, su electrón desapareado puede reaccionar inespecíficamente con casi cualquier tipo de molécula, DNA, proteínas, enzimas. Además es el responsable de la propagación del daño oxidativo entre fracciones subcelulares, ya que

puede atravesar membranas celulares y producir reacciones en cadena.

Diferentes procesos bioquímicos pueden generar estas ROS. Pueden originarse endógenamente dentro de las células como intermediarios metabólicos o exógenamente.

Procesos Endógenos. Endógenamente los RL se pueden generar a través de la cadena de transporte de electrones mitocondrial o por las células fagocitarias (neutrófilos, monolitos o macrófagos), que utilizan el sistema de la NADPH oxidada generando directamente  $O_2^-$ . Por otra parte, también generan óxido nítrico (NO), que con  $O_2^-$  dan lugar a la formación del ONOO- capaz de inducir peroxidación lipídica de las lipoproteínas. La autooxidación de compuestos de carbono reducido como los aminoácidos, proteínas, lípidos, glúcidos y ácidos nucleicos, da lugar también a la formación de estos compuestos. Otra vía de generación de RL endógena, es a través de la activación catalítica de diversas enzimas del metabolismo intermediario celular, como la hipoxantina y xantina oxidasa, aldehído oxidasa, monoaminooxidasa, ciclooxygenasa, lipoxigenasa, originan también RL.

Los agentes exógenos, también pueden contribuir a un incremento de los RL. Por ejemplo, el humo del tabaco, radiación electromagnética, luz solar, ozono, xenobioticos que producen RL durante su detoxificación por el citocromo p450, agentes contaminantes, aditivos, etc (3).

## ANTIOXIDANTES

La contribución de los antioxidantes presentes en los alimentos juega un papel muy importante en la defensa frente al estrés oxidativo, implicado en distintos procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Sin embargo, durante el procesamiento de los alimentos y con la finalidad de mejorar sus características sensoriales en función de las demandas de los consumidores, se puede inducir cambios que afecten a la capacidad antioxidante de los mismos y por lo tanto a su potencial efecto beneficioso para la salud.

Debido a la potencial toxicidad de las ROS los organismos aeróbicos han desarrollado numerosos mecanismos de defensa son los denominados genéricamente antioxidantes que permiten la eliminación o transformación de los RL en moléculas estables (4). El mantenimiento de la homeostasis redox del tejido solo es posible mediante un equilibrio entre la intensidad de generación y la intensidad de eliminación de RL.

Se ha definido el término antioxidante como "cualquier sustancia que estando presente a bajas concentraciones, en relación a las del sustrato oxidable, retrasa considerablemente o inhibe la oxidación de dicho sustrato". Así, un buen antioxidante se caracteriza por su alta efectividad, versatilidad y variabilidad operativa para poder combinarse con una importante variedad de RL. Estos sistemas

antioxidantes se encuentran prácticamente en la totalidad de las células aeróbicas, en mayor o menor cantidad, y su finalidad es disminuir al máximo la producción de especies reactivas. La inducción adecuada de estos mecanismos defensivos ha permitido el crecimiento y desarrollo de las distintas especies en un medio aeróbico (5).

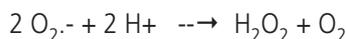
### Antioxidantes preventivos

Previenen la formación de RL y su finalidad o estrategia corre a cargo de mecanismos de tipo enzimático, capaces de metabolizar las especies reactivas oxigénicas a estructuras más estables, o de tipo no enzimático como agentes quelantes capaces de secuestrar metales que participen en la formación de RL.

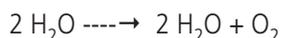
### 1.- Enzimáticos

Constituyen la primera defensa de las células frente a la agresión por RL y radica principalmente en la acción conjunta de tres enzimas, superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa.

- Superóxido dismutasa (SOD). Fue la primera enzima metabolizante de ROS descubierta (6). En las células se encuentra como una familia de metaloenzimas de muy alta eficiencia catalítica que eliminan el  $O_2^-$ . Cataliza una reacción de dismutación donde una molécula de  $O_2^-$  se oxida hasta  $O_2$  molecular, mientras que la otra se reduce a  $H_2O_2$ .



- Catalasa: Cataliza la reducción del  $H_2O_2$  a  $H_2O$ , se encuentra difundida en todos los órganos especialmente en el hígado y en eritrocitos, localizada principalmente en los peroxisomas. Es una hemoproteína tetramérica en la que el átomo de hierro realiza el intercambio redox, con una alta eficacia catalítica.



- Glutatión peroxidasa (GPX): Cataliza la reducción de una gran variedad de peróxidos (incluido el  $H_2O_2$ ) con ayuda de un sustrato aceptor de hidrógeno, en este caso el glutatión reducido GSH, que actúa como reductor y que posteriormente es regenerado por la glutatión reductasa. Posee un grupo prostético de selenio-cisteína y una alta afinidad por sus sustratos aunque su actividad molecular es muy inferior a la de la catalasa. Se distribuye en el citosol y en las mitocondrias; su actividad está modulada principalmente por la relación GSH/GSSG que responde al "estado redox" celular (7).



La eficacia de esta triada enzimática (Figura 1) reside en una triple acción defensiva al disminuir la producción de

### TRIADA ENZIMÁTICA

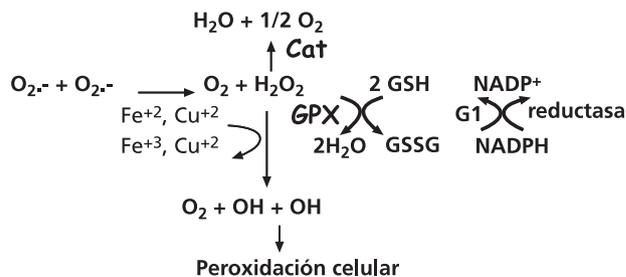


Figura 1.- Mecanismo de acción de las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (Cat) y de la glutatión peroxidasa (GPX).

estas especies oxigénicas e impedir la interacción de estas entre sí o con metales de transición para dar lugar a especies de mayor reactividad. Sus concentraciones están sujetas a regulación génica, de forma que aumentan rápidamente a factores de transcripción que detectan cambios a nivel de estrés oxidativo (8). La acción de estas tres enzimas es vital para el funcionamiento normal de la célula y para el estatus antioxidante de los mamíferos. Aquello que interfiere con el balance de estas tres enzimas trabajando cooperativamente, resulta en un equilibrio prooxidante/antioxidante que favorece la producción de ROS y el daño celular. El mantenimiento de estas actividades enzimáticas será por lo tanto imprescindible para el desarrollo de los organismos y su lucha contra el estrés oxidativo.

En la tabla aparece recogida esquemáticamente los antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos.

#### 1.1. Quelantes de metales

La ceruloplasmina y la ferritina representan un papel importante como antioxidantes in vivo al unir metales de transición y evitar autooxidaciones y reacciones que conllevan a la formación de radicales hidroxilo. La ceruloplasmina transporta y almacena Cu, posee actividad ferrosidasa, actividad ascorbato-oxidasa. La ferritina, proteína que une hierro y buen indicador de la cantidad de hierro disponible, como antioxidante además de impedir la reacción de Fenton, elimina el radical superóxido e inhibe la peroxidación lipídica. En la misma línea se encuentran otras moléculas como la haptoglobina, que secuestra Hb o la albúmina, que secuestra cobre.

- Antioxidantes captadores de radicales libres

Antioxidantes que captan RL inhibiendo la cadena de inicio y rompiendo la de propagación. Dentro de este grupo se encuentran tanto antioxidantes de origen endógeno como los exógenos que se obtienen a partir de la dieta.

#### 1. Endógenos

El glutatión (GSH), tripéptido de gamma-glutamil-cisteinil-glicina constituye el principal tiol celular no proteico más abundante y ampliamente distribuido.

TABLA I. ANTIOXIDANTES ENZIMATICOS Y NO ENZIMATICOS (POWERS Y LENNON, 1999)

Antioxidantes enzimáticos	Ubicación celular	Propiedades antioxidantes
Mn superóxido dismutasa	Mitocondria	Dismuta radicales peróxido
Cu-Zn superóxido dismutasa	Citosol	Dismutasa radicales superóxido
GHS peroxidasa	Citosol y mitocondria	Remueve H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> y hidroperóxidos orgánicos
Catalasa	Citosol y mitocondria	Remueve H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Antioxidantes no enzimáticos		
Vitamina E	Compuestos fenólicos solubles en lípidos; localizada en membranas.	Principal antioxidante que disrumpe la cadena de peroxidación lipídica.
Vitamina C (ácido ascórbico)	Soluble en agua; localizada en citosol.	Neutraliza una amplia variedad de ROS en fase acuosa; regenera vitamina E.
GSH	Citosol y mitocondria.	
Ácido lipoico	Tiol endógeno; localizado tanto en la fase acuosa como en la lipídica	Interviene en el reciclado de vitamina C; puede ser buen sustituto de GSH.
Ubiquinosas	Derivados de quinosa soluble en lípidos; localizadas en membrana.	Las formas reducidas son antioxidantes eficientes.
Carotenoides	SOLuble en lípidos; localizados principalmente en membranas.	Antioxidantes; reducen la peroxidación lipídica.

Esta presente en las células a elevadas concentraciones (5-10 mM) principalmente en su forma reducida (GSH) y gran parte de sus funciones se deben a la presencia del grupo tiolico reducido que le confiere la cisterna y promueve su estabilidad intracelular. Puede actuar como antioxidante en reacciones enzimáticas (sustrato de la glutatión peroxidasa) o no enzimáticas protegiendo de la oxidación a grupos -SH esenciales de las proteínas, reaccionado con radicales libres como el O<sub>2</sub>·-, OH·, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y peróxidos lipídicos o actuando en la regeneración de otros antioxidantes como el alfa-tocoferol, o ácido ascórbico. Al reaccionar con oxidantes, el GSH se oxida a GSSG, que presenta un puente disulfuro entre dos moléculas de glutatión (9).



El GSSG es muy tóxico para las células, motivo por el cual estas tienden a mantener una razón GSSG/GSH baja mediante la acción de la enzima glutatión reductasa, o exportando activamente el GSSG al exterior celular. Además de ser un antioxidante endógeno también es exógeno ya que puede ser obtenido a partir de la dieta, donde puede ser parcialmente absorbido desde el intestino delgado y puede ser sintetizado de novo.

## 2. Exogenos

Ya que los antioxidantes endógenos no previenen completamente el daño provocado por las ROS, juegan un papel muy importante los antioxidantes obtenidos a partir de la dieta como las vitaminas o los compuestos fenólicos.

- Vitamina C o ácido ascórbico, antioxidante hidrofílico que puede existir en tres estados redox: ascorbato (reducido), radical semidehidroascorbato (oxidación monoeléctrica del ascorbato) y dehidroascorbato (oxidación bielectronica del ascorbato). Es una vitamina hidrosoluble que se encuentra en una concentración muy elevada en numerosos tejidos y plasma. Reacciona con diferentes especies oxigénicas reactivas como el O<sub>2</sub>·-, OH·, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y ROO· y 1O<sub>2</sub>. Se sabe que niveles apropiados de vitamina C en la dieta reducen drásticamente el daño oxidativo in vivo a lípidos y proteinuria en animales (10,116). Actúa sinérgicamente con otros scavengers como la vitamina E o el urato para regenerarlos volviendolos a su estado activo. Distintos estudios muestran el papel protector de la vitamina C procedente de la dieta frente al desarrollo de cánceres (12), enfermedades cardiovasculares (13), cataratas (14) y otras enfermedades degenerativas. También puede actuar de prooxidante en presencia de metales de transición (Cu, Fe), generándose el radical hidroxilo. Este efecto prooxidante del ácido ascórbico no tiene lugar, normalmente, in vivo dado que en situaciones no patológicas no hay cobre ni hierro libre en los fluidos extracelulares (15,16).

- La vitamina E o alfa-tocoferol, esta considerada como el principal antioxidante secuestrador de radicales lipofílicos in vivo. Se conocen 8 homólogos de d-alfa, d-beta, d-gamma, y d-delta tocoferol y los correspondientes tocotrienoles. De ellos el d-alfa-tocoferol es el que muestra más actividad biológica. Su actividad antioxidante se debe al carácter reductor del grupo hidroxilo de su anillo cromanol. Previamente el daño oxidativo a las membranas, impidiendo las reacciones de propagación, que es la principal causante de la peroxidación

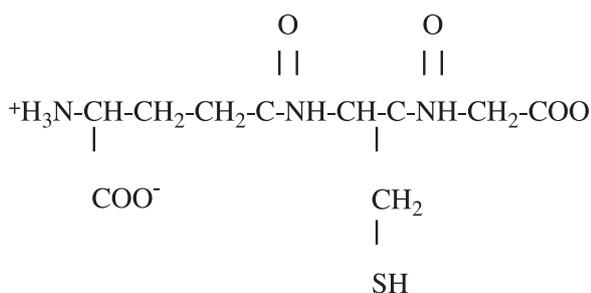


Figura 2.- Formula molecular del GSH.

lipídica, amortigua los efectos peroxidantes del ión superóxido, modula la cascada metabólica del ácido araquidónico y controla la fluidez de la membrana, ordenando su estructura. Se utiliza como fármaco selectivo en enfermedades coronarias.

- Los carotenoides, junto con la vitamina E son los antioxidantes principales de las membranas biológicas, y en los animales se obtienen también a partir de la dieta. Tiene una gran capacidad para dar lugar a reacciones de extinción como la del oxígeno singlete y también puede interactuar con RL a presiones parciales bajas de oxígeno como las existentes en los tejidos.
- Los compuestos fenólicos, cuya actividad antioxidante resulta de una combinación de sus propiedades quelantes de metales de transición y secuestradoras de RL. Además actúan en la inhibición de enzimas como oxidasas, lipooxigenasa, mieloperoxidasa, NADPH oxidasa y xantina oxidasa, evitando la generación de ROS in vivo, así como de hidroperóxidos orgánicos (Cao y cols 1997). Por otra parte, se ha podido conocer que también inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A2, al mismo tiempo que estimulan otras con reconocidas propiedades antioxidantes, la catalasa y la superóxido dismutasa. De esta forma los flavonoides interfieren en las reacciones de propagación de RL y en la formación del radical en sí.

### 3.- Sistemas reparadores

En este grupo se encuentran los mecanismos defensivos enzimáticos coadyuvantes o de soporte de los anteriores, son los sistemas reparadores de moléculas previamente afectadas. Un importante grupo de enzimas reparadoras que catalizan la reducción de grupos -SH oxidados de proteínas en el interior de las células son las reductasas disulfuro. Otro grupo de enzimas reparadoras son las proteasas y las fosfolipasas que actúan sobre las proteínas y fosfolípidos, respectivamente una vez se produce el daño en la molécula y que deben ser reemplazadas *via* síntesis *de novo*. Los ácidos nucleicos que han sido identificados por estrés oxidativo son reparados principalmente por el sistema VER (reparación por escisión de base) donde

intervienen un grupo de enzimas como glicosilasas y endonucleasas AP, el nucleótido dañado es reemplazado por polimerasas.

### ESTRÉS OXIDATIVO

De acuerdo con Sies (18) los sistemas biológicos están en un estado de equilibrio aproximado entre fuerzas prooxidantes y la capacidad antioxidante de los sistemas biológicos. El desequilibrio a favor de la acción prooxidante es lo que se conoce como el estrés oxidativo. De hecho, el daño oxidativo solamente se produce cuando los mecanismos oxidantes superan la capacidad de los sistemas de defensa. Por lo tanto, la supervivencia de las células aeróbicas precisa de mecanismos que contrarresten los efectos negativos de los RL donde los sistemas antioxidantes permitan mantener un balance favorable entre los productos deletéreos y antioxidantes celulares.

A bajas concentraciones estos RL son necesarios para el buen funcionamiento celular pudiendo actuar como segundos mensajeros, estimulando la proliferación celular y/o actuando como mediadores para la activación de las células (19). Sin embargo, un exceso de RL durante procesos como fagocitosis, infección, inflamación o sobreexpresión a un ambiente estresante pueden provocar su acumulación hasta niveles tóxicos donde como resultados se producen diversas acciones sobre el metabolismo de principios inmediatos, que puede ser el origen del daño celular. El exceso de RL puede provocar cambios estructurales y funcionales en las células que llevan a la proliferación celular más que a la apoptosis.

Para contrarrestar los efectos oxidantes y restaurar la homeostasis, las células pueden activar genes que codifican factores de transcripción reguladores de enzimas antioxidantes y de proteínas estructurales (8).

#### 1.- Efectos bioquímicos y fisiológicos del estrés oxidativo

Las ROS son capaces de dañar de forma reversible o irreversible todo tipo de biomoléculas, incluyendo lípidos, proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos, macromoléculas del tejido conectivo, etc. En términos generales un RL puede reaccionar con cualquier tipo de biomolécula, si bien son los lípidos los puntos de acción con mayor trascendencia fisiopatológica.

Las lesiones producidas por los RL son de muy diversa naturaleza, pero en general actúan por uno de los siguientes mecanismos: a) captando un hidrogenión de una molécula; b) introduciéndose como tal en una molécula diana; c) transfiriendo un electrón. En cualquiera de los tres casos, la reacción de un radical libre con otra molécula origina la formación de un nuevo radical que puede o no ser tan reactivo como la especie original.

Estas acciones afectan a las distintas biomoléculas por los siguientes mecanismos:

### 1.- Oxidación proteica

La oxidación proteica se define como una modificación covalente en una proteína inducida por especies reactivas. Los cambios oxidativos en proteínas pueden comportar diversas consecuencias en su función, como la inhibición de la actividad enzimática, un incremento de la susceptibilidad a la agregación y proteólisis, un aumento o disminución de la captación celular y una alteración de la inmunogénesis. Esta oxidación origina la oxidación de los grupos sulfidril, y de proteínas con aminoácidos metionina y cisteína que ven totalmente anulada su actividad biológica. Los carbonilos proteicos son los marcadores de la modificación oxidativa más ampliamente utilizados (20). La oxidación de proteínas ha sido asociada con el envejecimiento y la severidad de algunas patologías.

### 2.- Oxidación de ácidos nucleicos

El DNA en las células vivas sufre constantemente lesiones a nivel molecular como consecuencia del metabolismo celular. Fundamentalmente en la estructura del DNA, los RL alteran la secuencia de azúcares-fosfatos que forman la cadena del ácido desoxirribonucleico directamente o por unión a las bases púricas o pirimidínicas convirtiéndolas en inestables y altamente reactivas (21). Este es el caso del radical hidroxilo responsable de la desoxiguanosina (dG) en 8-hidroxi-desoxiguanosina (8-OHdG). La relación de concentraciones entre 8-OHdG/dG, se considera un marcador por excelencia del daño oxidativo causado por los RL sobre el DNA (22). Los RL de las bases púricas y pirimidínicas formados pueden perpetuar la reacción en cadena produciendo la aparición de mutaciones o de muerte celular.

### 3.-Peroxidación lipídica

Los RL inician y causan la peroxidación de lípidos particularmente aquellos que componen la membrana celular. Esta peroxidación lipídica, que es la destrucción de la porción hidrofóbica o interna de la membrana de los ácidos grasos poliinsaturados resulta en la formación de hidroperóxidos lipídicos en un sistema de propagación en cadena. Las organelas que se afectan con mayor intensidad son los lisosomas y las mitocondrias en donde se perturba el metabolismo energético celular. La peroxidación es un proceso radicalario autocatalítico que transcurre en tres etapas. La etapa de iniciación cuando los RL captan un átomo de hidrógeno de un carbono metileno de los ácidos grasos dejando un electrón no apareado en el carbono. Los ácidos grasos poliinsaturados son particularmente susceptibles al ataque por RL, debido a que la presencia de dobles enlaces debilita el enlace carbono-hidrógeno en el átomo de carbono adyacente. El radical generado sobre el carbono sufre un reajuste molecular para formar un dieno conjugado que es capaz de

combinarse con el oxígeno para formar un radical peróxido que puede abstraer un nuevo átomo de hidrógeno y empezar una reacción en cadenas que continua hasta el agotamiento del sustrato o la interrupción del proceso por antioxidantes. Los peróxidos lipídicos resultantes son compuestos bastante estables pero su descomposición puede ser catalizada por metales de transición y complejos de metales dando lugar a nuevos radicales capaces de estimular más la peroxidación lipídica o a la formación de productos terminales de oxidación de toxicidad diversa como el malondialdehído, hidroxinonenal y hexanal (1,23).

La peroxidación lipídica puede tener efectos profundos sobre las funciones celulares pues afecta a las membranas produciendo cambios en fluidez, aumento de permeabilidad, disminución del potencial de membrana, etc. Especialmente susceptibles a la peroxidación lipídica son las del SNC y la oxidación de las partículas LDL que tienen un papel trascendental en la fisiopatología de la aterosclerosis.

### 4.- A nivel de la matriz extracelular

Provocan la fragmentación de los polipéptidos proteoglicanos e impiden la formación de las hélices de colágeno. Este daño oxidativo a macromoléculas ha sido implicado en distintas enfermedades y aún no siendo el factor que inicia la enfermedad su progresión puede verse influida significativamente como consecuencia del estrés oxidativo. Entre los procesos fisiológicos y fisiopatológicos en los que está implicado el estrés oxidativo están la mutagénesis, transformación celular y cáncer (24) procesos cardiovasculares, aterosclerosis, infarto, isquemia/reperusión (6); envejecimiento (11,25); lesiones pulmonares por tabaquismo; diabetes; glomerulopatías crónicas; enfermedades inflamatorias: AR, enfermedad del neonato como retinopatía neonatal; trastornos del SNC como Parkinson y Alzheimer. Un 70% de estas enfermedades crónicas se puede prevenir a través del control de los RL asegurando los niveles óptimos de antioxidantes y "scavengers" de RL a través del aporte de antioxidantes naturales presentes en la dieta (verduras, legumbres, bebidas, etc) y evitando la exposición innecesaria a agentes contaminantes ambientales y xenobióticos.

## CONCLUSIONES

El estrés oxidativo ha sido señalado como un fenómeno importante en la patogénesis de diversas enfermedades con una elevada prevalencia, tales como el cáncer, diabetes, aterosclerosis, artritis o Parkinson, etc (26-41). Con una nutrición adecuada, podemos aportar al organismo vitaminas y minerales, que juegan un rol importante en la prevención de estas enfermedades, lo cual es apoyado por la evidencia epidemiológica que sugiere que

el consumo de frutas y verduras, pueden reducir el riesgo de contraer dichas enfermedades, debido posiblemente a que estos alimentos son una rica fuente de antioxidantes dietarios (39-42).

## BIBLIOGRAFIA

- Halliwell B, Gutteridge JMC. (2000) Free radicals in biology and medicine (3rd. ed.)
- Hageman JJ, Bast A, Vermeulen VB. (1992) Monitoring of oxidative free radical damage in vivo analytical aspects. *Chem. Biol. Interactions* 82, 243-293.
- Lachance PA, Nakat Z, Jeong W. (2001) Antioxidants: an integrative approach. *Nutrition* 17: 835-838.
- Davies, K. J. A. (1995) Oxidative stress: The paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp.* 61:1-31.
- Borja G (1996). Los radicales libres mitocondriales como factores principales determinantes de la velocidad de envejecimiento. *Rev Esp Geront Geriatr* 31: 153-161.
- McCord J.M and Fridovich I, (1969) Superoxide Dismutase: an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J. Biol. Chem.*, 244, 6049-6055
- Reed DJ, Fariss MW. (1984) Glutathione Depletion and susceptibility. *Pharmacol Rev.* 2:255-335.
- Harris, ED (1992). Regulation of antioxidant enzymes. *FASEB J* 6: 2675-2683.
- Céspedes T., Sanchez D (2000). Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Rev Cubana Cardiol* 14(1):55-60
- Dhremmer E, Valls V, Muñoz P, Cabo J, Sáez, GT. (2001). 8-Hydroxydeoxyguanosine and antioxidant status in rat liver fed with olive and corn oil diets. Effect of ascorbic acid supplementation. *J Food Lipids*, 8:281-294.
- Borja, G (1996). Ascorbic acid and aging. En: (J.R. Harris ed.), *Ascorbic Acid: Biochemistry and Biomedical Cell Biology*. Plenum Press, New York, USA. Vol. 25, pp. 157-188.
- Blot WJ, Li J.Y, Taylor P.R, et al. (1993). Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specified vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specified mortality in the general. *Nat. Cancer* 85:1483-1491.
- Gey KF, Moser UK, Jordán P, Stahelin HB, Eichholzer M, Luedin E. (1993). Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr.* 57: 787S-797S.
- Vitale West S, Hallfrisch J, Alston C, Wang, F, Moorman C, Muller D. Singh Vy Taylor, HR (1993). Plasma antioxidants and risk of cortical and nuclear cataract. *Epidemiol* 4: 195-203.
- Chen, K., Suh, J., Carr, A. C., Morrow, J. D., Zeind, J. and Frei, B. (2000) Vitamin C suppresses oxidative lipid damage in vivo, even in the presence of iron overload. *Am. J. Physiol. Endocrin. Metab.*, 279 (6): E1406-12.
- Ames BN, Signage MK. Oxidants are a major contributor to cancer and aging. En: *DNA and Free radicals*. Ellis Horwood, Chichester, England, 1993: 1-15.
- Cao, G., Sofic, E., Prior, R.L. (1997) Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: Structure-activity relationships. *Free Radic. Biol. Med.*, 22, 749-760
- Sies H, Stahl, W, Sundquist AR. (1992) Antioxidant functions of vitamins. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 669, 7-20.
- Herrera B. Alvarez AM, Sánchez A. Active oxygen species mediate the mitochondrial-dependent apoptosis induced by transforming growth factor in fetal hepatocytes. *FASEB J.* 2001 115:741-749
- Levine RL, Garland Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG. Ahn, B.W., Shaltiel S, Stadman ER. (1990) Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 186, 464-478.
- Halliwell B, Aruoma OI (1991). DNA damage by oxygen derived species. *FEBS Letter* 281: 9-19.
- Muñoz P, Valls V, Perez-Broxeta C, Iradi A, Climent J.V., Oliva, M., Sáez GT. (1995). The role of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in Rifamycin-induced DNA damage. *Free Radic. Biol. Med.* 18:747-755
- Halliwell B. (2001) Vitamin C and genomic stability. *Mutation Research*, 475, 29-35.
- Ames BN, Signage MK (1993). Oxidants are a major contributor to cancer and aging. En: *DNA and Free Radicals*. Ellis Horwood, Chichester, England, 1-15.
- Borja G. (1996). Los radicales libres mitocondriales como factores principales determinantes de la velocidad del envejecimiento. *Rev. Esp. Geront. Geriatr.* 31: 153-161.
- Ajmani RS et al. Oxidative stress and hemorheological changes induced by acute treadmill exercise. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003;28(1):29-40.
- Chevion S et al. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(9):5119-23.
- Cooper EC et al. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2002;30(2):280-5.
- Dillard CJ et al. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J.Appl.Physiol* (1978);45: 927-932.
- Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72(suppl):647S-52S.
- De Oliveira SL et al. Carbohydrate-energy restriction may protect the rat brain against oxidative damage and improve physical performance. *Br J Nutr* 2003;89(1):89-96.
- Finkel T & Holbrook N. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* (2000); 408:239-247.
- Groussard C et al. Physical fitness and plasma non-enzymatic antioxidant status at rest and after a wingate test. *Can J Appl Physiol* 2003; 28(1):79-92.
- Henriksen EJ, Saengsirisuwan V. Exercise training and antioxidants: relief from oxidative stress and insulin resistance. *Exerc Sport Sci Rev* 2003; 31(2):79-84.
- Sacheck JM, Blumberg JB. Role of vitamin E and oxidative stress in exercise. *Nutrition.* 2001;17(10):809-14.
- Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol* 2001 Sep; 204(Pt 18):3133-9.
- Johnson P. Antioxidant enzyme expression in health and disease: effects of exercise and hypertension. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2002; 133(4):493-505.
- Ji LL Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Ann N Y Acad Sci* 2002;959:82-92.
- Powers S, Lennon S. Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proceed Nutr Soc* 1999; 58:1025-1033.
- Vassilakopoulos T et al. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J Appl Physiol* 2003; 94(3):1025-32.
- Sen CK. Antioxidants in exercise nutrition. *Sports Med* 2001; 31(13):891-908.

# Prevención y dietoterapia de la obesidad

JOSÉ ANTONIO GARCÍA DEL POZO y MARTA OLIVA ÁLVAREZ MARTÍNEZ

Licenciados en Farmacia.



La obesidad es un factor de riesgo que aumenta la aparición de enfermedades. En nuestro país, la prevalencia global de la obesidad es en la actualidad del 12,9%. En el presente trabajo se describe la labor educativa del farmacéutico comunitario en los aspectos nutricionales relacionados con el control del peso y su prevención, con especial atención a los productos dietoterapéuticos comercializados en las oficinas de farmacia.

La obesidad es una alteración caracterizada por una acumulación excesiva de masa grasa en nuestro organismo. Una definición más reciente del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos sostiene que la obesidad es la excesiva acumulación de energía en forma de grasa. En función de sus causas, se definen dos tipos de obesidad:

– *Primaria*. Se debe a un desequilibrio entre el aporte y el gasto energético. Este tipo asciende a más del 90% de los casos. Puede deberse tanto a una sobrealimenta-

ción como a una disminución de la actividad física.

– *Secundaria*. Este tipo de obesidad es consecuencia de patologías como el hipotiroidismo, traumatismos cerebrales, o tratamientos con corticoides.

Según la localización del exceso de grasa en el cuerpo, la obesidad se puede clasificar de la siguiente manera:

– *Obesidad ginoide o gluteofemoral*. Da lugar a la denominada figura en forma de pera, se distingue por la

localización del exceso de grasa en la zona de los glúteos y muslos. Esta acumulación es de origen hiperplásico y se caracteriza por un aumento del número de adipocitos. Estas células son poco sensibles a la lipólisis, originando mayor complicación a la hora de reducir la grasa. Se piensa que el acúmulo de grasa en estas zonas pueden ser reservas de energía para apoyar posibles demandas en caso de embarazo y lactancia. Esta obesidad se relaciona con problemas venosos en extremidades inferiores.

– *Obesidad androide, central o abdominal*. Da lugar a la denomi-

nada figura en forma de manzana, el exceso de grasa se localiza alrededor de la cintura y el abdomen alto. Etiología de origen hipertrófica y visceral, se puede decir que existe un aumento del tamaño de los adipocitos alrededor de las vísceras. Esta grasa es sensible a la lipólisis inducida por las catecolaminas, caracterizándose por una rápida movilización de los ácidos grasos libres. Esta obesidad se relaciona con hipertensión, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus no dependiente de insulina.

– *Obesidad de distribución homogénea.* Se caracteriza por la distribución homogénea de la grasa por todo el cuerpo.

Los patrones regionales de depósito de grasa en estos tipos de obesidad responden a un patrón genético y difieren entre hombres y mujeres. Básicamente, la obesidad es consecuencia del desequilibrio crónico entre el ingreso de nutrientes y el consumo de energía.

En España, la prevalencia global de la obesidad es del 12,9% (11,2% en varones frente a un 14,2% en mujeres).

Podríamos definir peso ideal a aquel que estadísticamente proporciona una esperanza de vida más larga. El peso deseable dependerá de cada paciente y también de factores sociales, estéticos y psicológicos.

### Porcentaje de peso ideal

Se puede definir como la desviación del peso ideal (PI). Es un índice de gran interés en la valoración nutricional calculado a partir del peso real y teórico del individuo estudiado (fig. 1).

### Cálculo del peso ideal o relativo

Para el cálculo del peso ideal se recurre a una serie de fórmulas en las que se relaciona el peso y la talla de la persona, el sexo y la edad. Las más utilizadas son la fórmula de Lorentz (fig. 2), fórmula de Perroult (fig. 3), el índice de Brocca (fig. 4) y la *Metropolitan Life Insurance Company* (fig. 5).

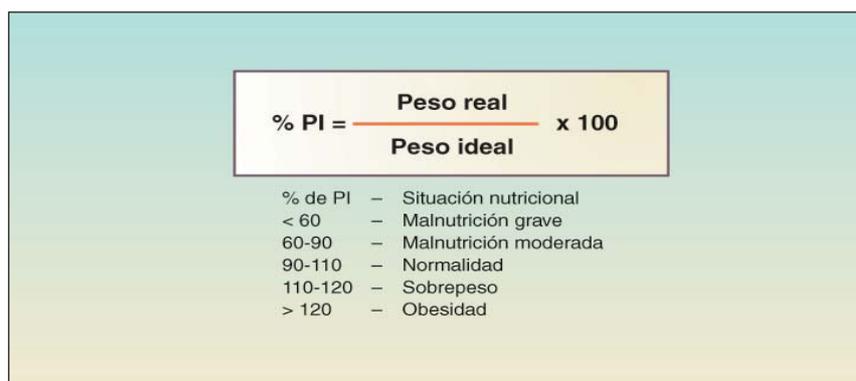


Fig. 1. Porcentaje de peso ideal.

Al analizar los resultados obtenidos para cada una de estas fórmulas, los pesos ideales varían, por lo que no hay que olvidar que éste debe interpretarse de forma orientativa. Actualmente, las fórmulas más utilizadas por los especialistas en nutrición son las planteadas por Lorentz y la *Metropolitan Life Insurance Company*.

### Índice de masa corporal

En la Conferencia Internacional sobre el Control de Peso celebrada en 1985 en Montreux (Suiza) se concluyó que la definición más simple y aceptada de «peso saludable» es la que proporciona un índice de masa corporal (IMC) entre 20 y 25 kg/m<sup>2</sup> (fig. 6). Con esta definición coinciden instituciones como la Organización Mundial de la Salud y el Colegio de Médicos del Reino Unido.

El comité de expertos de la OMS sobre estado físico clasifica a los grupos de población según los siguientes grados de sobrepeso y obesidad:

- IMC entre 20 y 25 kg/m<sup>2</sup>: peso ideal.
- IMC entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup>: sobrepeso en grado I.

- IMC entre 30 y 40 kg/m<sup>2</sup>: obesidad, o sobrepeso en grado II.
- IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>: obesidad mórbida, o sobrepeso en grado III.

### Complicaciones y enfermedades

#### *Sistema cardiovascular y respiratorio*

- La prevalencia de la hipertensión es tres veces mayor en las personas obesas respecto a las de peso normal.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Estasis venoso y varices en miembros inferiores, con riesgo de tromboflebitis y tromboembolismo.
- Accidentes cerebrovasculares.
- Embolismo pulmonar.
- Trastornos ventilatorios restrictivos y obstructivos.

#### *Hígado, vías biliares, riñón*

- Litiasis biliar, colecistitis y coleditiasis.
- Esteatosis hepática con alteraciones enzimáticas.
- Nefrosis.
- Trombosis de la vena renal.

#### *Metabolismo y sistema endocrino*

- Diabetes mellitus no insulino-dependiente, con incidencia tres veces superior a personas de peso normal.



Fig. 2. Fórmula de Lorentz.

$$PI = \text{talla (cm)} - 100 + \frac{\text{Edad (años)}}{10} \times \frac{9}{10}$$

Fig. 3. Fórmula de Perroult.

$$PI = \text{talla (cm)} - 100$$

Fig. 4. Índice de Broca.

- Hiperlipoproteinemias mixtas.
- Hiperuricemia, que va a condicionar la aparición de gota en los pacientes, así como el empeoramiento de las artropatías.

#### Artropatías

Las articulaciones más afectadas son las de la columna vertebral, caderas rodillas y tobillos.

#### Organos sexuales

- Mayor frecuencia de ciclos anovulatorios.
- Incremento de cáncer de mama y endometrio.
- En hombres se ha relacionado con cáncer de colon, recto y próstata.

#### Alteraciones de la piel

- Pliegues redundantes y lesiones de intertrigo, así como las infecciones fúngicas con bastante frecuencia.

#### Trastornos psicosociales

- Aislamiento social.
- Discriminaciones profesionales.
- Sentimiento de inferioridad.

#### Prevención

Después de revisar las consecuencias negativas de la obesidad para la salud y antes de analizar la fitoterapia en su tratamiento, es necesario referirnos a la importancia que la atención farmacéutica juega en su prevención. De forma global, ésta se puede resumir en tres puntos: educación, alimentación equilibrada y actividad física.

#### Educación

Se debe educar a la población a seguir una dieta sana y equilibrada, informarles sobre errores nutricionales frecuentes y promocionar la actividad física.

El farmacéutico juega un papel importante en la detección precoz del sobrepeso, así como en el control periódico de éste y la información de los riesgos que implica la obesidad para la salud.

#### Alimentación equilibrada

Una correcta alimentación viene dada por las calorías que nuestro organismo necesita diariamente,

pero también de una aportación adecuada de principios inmediatos, lo que se traduce en la aportación de alimentos adecuados que nos proporcionen una vida saludable.

Las recomendaciones de nutrientes (RDA) se definen como los niveles de ingesta de nutrientes considerados esenciales, según el criterio de los comités nacionales e internacionales que los establecen a partir de los comités científicos, y que cubren las necesidades conocidas de casi todas las personas sanas.

Las dietas equilibradas son aquellas en que la ingestión de alimentos se ajusta a las necesidades individuales de nutrientes: hidratos de carbono, proteínas, lípidos, minerales, vitaminas y agua.

Las recomendaciones dietéticas para los glúcidos deben aportar entre el 50-60% del valor calórico, preferentemente 40-50% de polisacáridos o azúcares complejos, y el resto azúcares refinados.

Las recomendaciones dietéticas de proteínas en el adulto deben suponer del 10 al 15% del valor calórico.

Los lípidos deben aportar del orden del 30% del valor calórico, aconsejando que el contenido en ácidos grasos sean entre un 7-10% saturados (carne, leche), 10-15% monoinsaturados (aceite de oliva) y 8-10% poliinsaturados (aceite de pescado, girasol).

La alimentación ideal debe tener las siguientes características:

- Consumir cantidades adecuadas de legumbres, verduras, frutas y cereales.
- Aumentar el consumo de carnes blancas (pollo, pescado y pavo), limitando las carnes rojas, y extraer la parte de grasa visible.
- Reducir el colesterol a 300 mg diarios.
- Evitar el consumo de frituras y salsas.
- El consumo de sal no más de 6 g diarios
- Aporte de fibra debe superar los 30 g diarios
- Restringir la ingesta de alcohol a no más de una copa diaria (150 ml de vino).
- Beber al menos 2 litros de agua diaria.

$$PI = 50 + [0,75 \times (\text{talla (cm)} - 100)]$$

Fig. 5. Fórmula de la Metropolitan Life Insurance Company.

$$IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura (m}^2\text{)}}$$

Fig. 6. Índice de Quetelet (IQ) o índice de masa corporal (IMC).

### Actividad física

La terapia física es uno de los aspectos más importantes para la prevención y tratamiento de la obesidad. Es conocido que su uso se asocia a una reducción de la morbimortalidad cardiovascular, seguramente relacionada con la mejora del perfil lipídico y la presión arterial.

En relación al ejercicio para producir reducción de peso, éste debe acompañarse de una restricción calórica.

El ejercicio físico no desempeña un papel importante en la patogenia de la obesidad, pero sí en su tratamiento, puesto que acelera el metabolismo basal, no sólo cuando se ejercita, sino también varias horas después de terminar.

En el consumo de calorías, es más importante el tiempo que la intensidad del ejercicio.

Se mejoran todos los factores de riesgo cardiovasculares presentes en el obeso (HTA, dislipemia, DMNID), al igual que sus manifestaciones psicosociales (distorsión de la imagen corporal, aislamiento, baja autoestima). Además, preserva el tejido magro durante el régimen hipocalórico.

### Metodología de la terapia física

– *Evaluación inicial.* El paciente obeso que va a realizar un programa de terapia física debe someterse a examen médico. Éste incluye la búsqueda de factores de riesgo cardiovasculares, así como un examen físico que descarte enfermedades que le impidan desarrollar esa actividad física.

– *Tipo de actividad física.* El ejercicio físico más apropiado para el paciente obeso es la actividad aeróbica (caminata, ciclismo, natación, gimnasia), que debe adaptarse a cada individuo. La de mejor aceptación por el paciente es la caminata, pues se puede realizar en cualquier lugar y no hay peligro cardiovascular.

– *Duración.* El ejercicio debe durar entre 30 y 60 minutos. Si la actividad es distinta a la caminata, el período de precalentamiento será de 10 minutos. Esto aumenta la capacidad para realizar el ejercicio y evita daños musculotendinosos, una vez terminado el ejercicio se culmina con 5 a 10 minutos para el enfriamiento, lo que evita el riesgo de hipotensión postejercicio.



– *Intensidad.* Nos referimos al grado de agotamiento que produce el ejercicio. La actividad física recomendada al obeso debe ser de tipo aeróbico, y con una intensidad del 70–85% de la frecuencia cardíaca máxima, que varía con la edad (la frecuencia cardíaca máxima se calcula restando a 220 la edad del paciente).

– *Frecuencia.* Periodicidad diaria para la caminata, o de 3 a 5 veces por semana para otro tipo de ejercicios, complementando con caminatas los días en que no se realice dicha actividad.

El ejercicio físico  
no desempeña un papel  
importante en la  
patogenia de la obesidad,  
pero sí en su tratamiento,  
puesto que acelera  
el metabolismo basal

### Atención farmacéutica

Al farmacéutico de oficina de farmacia se le exigen cada día más conocimientos sobre campos como la dietética o las plantas medicinales. En estos últimos años está teniendo especial interés la actividad del farmacéutico en la aplicación de la dietética y la fitoterapia como complementos a tratamientos del sobrepeso y la obesidad, además de la importantísima labor

educativa higiénico-dietética que el farmacéutico comunitario presta a la sociedad.

Cualquier tratamiento encaminado a la disminución de peso debe tener los siguientes objetivos:

- La pérdida de peso lenta, pero progresiva.
- Facilitar el mantenimiento del peso *a posteriori*.
- Estar dirigido por profesionales sanitarios especializados.

### Dietoterapia

El exceso de alimentos ingeridos da lugar a un exceso de energía, que se almacena en forma de grasa. Por tanto, la dieta constituye una herramienta importante en el tratamiento de la obesidad y lograr un balance calórico negativo.

### Requisitos de las dietas hipocalóricas

– *Apetitosa y realista.* Debe ajustarse lo más posible a cada persona. Debe ser variada y componerse de aquellos alimentos que sean del agrado del paciente, ya que debe mantenerse en sus hábitos alimentarios durante toda la vida.

– *Nutricionalmente equilibrada.* La aportación de hidratos de carbono, lípidos, proteínas, vitaminas y minerales debe estar equilibrada desde el punto de vista nutricional.

– *Abundante en fibras.* La incorporación de fibra a la dieta aumenta la sensación de saciedad, disminuye la absorción de grasas y carbohidratos, reduciendo la hiperinsulinemia y la constipación que suele empeorar en los tratamientos con las dietas hipocalóricas.

– *De fácil preparación y económica.* Esto es importante, pues es una de las causas de abandono de estas dietas.

– *Agua.* La falta del agua obtenida de los alimentos deberá suplirse en forma de agua de bebida. El paciente obeso debe mantener una diuresis diaria superior a un litro.

### Consecuencias de las dietas hipocalóricas

#### *Pérdida de agua inicial*

Es la responsable de la rápida pérdida de peso, es agua proveniente

de la hidratación del glucógeno y músculo.

#### *Disminución del metabolismo*

La disminución de masa magra y de la actividad del sistema nervioso simpático da lugar a cambios adaptativos del gasto energético.

#### *Disminución de la masa magra*

En los regímenes hipocalóricos, la pérdida de peso trae consigo la pérdida de masa magra además de la grasa. Esto se evita cuando se acompaña de ejercicio físico. Los fármacos termogénicos también tienen la ventaja de preservar este tejido magro.

#### *Disminución de las hormonas tiroideas*

En los regímenes hipocalóricos, al principio aumenta la T4 y disminuye la T3; al tercer día, la T3 comienza a aumentar hasta que se estabiliza aproximadamente en el 50% del valor inicial si la dieta hipocalórica continúa durante una semana, recuperándose en su totalidad en varias semanas si la alimentación vuelve a su valor inicial.

### **Productos dietéticos y control del sobrepeso**

#### *Productos de bajo contenido calórico*

Se trata de productos dietéticos cuya finalidad es la de sustituir una comida. Se componen básicamente de proteínas, vitaminas y minerales. Se pueden encontrar en forma de polvos (para formar batidos, cremas y mousses), líquidos (batidos ya preparados), barritas, galletas o *crackers*, y sandwiches con o sin vitaminas y minerales añadidos.

En las dietas de adelgazamiento se aconseja cumplir los siguientes requisitos:

- Cada comida debe suministrar más de 200-400 kcal.
- El aporte energético diario debe ser al menos de 800-1.200 kcal.
- La energía aportada por las proteínas debe estar entre el 25 y el 50%, y menor a 125 g/día.
- Las grasas deben aportar menos del 30% de la energía.
- Se debe aportar 10-30 g de fibra por día.

#### *Productos con alto contenido en fibra*

Entre éstos podemos destacar las fibras solubles, como es el caso del conocido glucomanano, utilizado por su poder saciante, y mezclas de distintas mezclas de fibras solubles e insolubles en cápsulas, comprimidos y variadas formas farmacéuticas.

#### *Edulcorantes artificiales*

Son muy utilizados la sacarina y el ciclamato, además del aspartamo (compuesto por dos aminoácidos, fenilalanina y ácido glutámico), con ventajas frente a los anteriores por su mejor sabor.

---

## La dieta de ayunar se basa en la supresión completa de la ingestión de alimentos, excepto agua, electrolitos y vitaminas durante un período de 10-20 días

---

### **Tipos de dietas hipocalóricas**

Las dietas hipocalóricas varían en relación a la cantidad de calorías aportadas. A continuación describimos los principales tipos.

#### *Dieta de restricción calórica moderada*

Las calorías diarias aportadas serán superiores a 1.200. Se utilizan en pacientes con sobrepeso u obesidad en las que no es necesario bajar de peso rápidamente.

Su composición es similar a la dieta normal: 50% de hidratos de carbono (preferencia de polisacáridos), 20% proteínas de alto valor biológico y 30% de grasas (ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados a partes iguales). Además, hay que beber agua sin restricción acompañada de fibra proveniente de cereales, legumbres, frutas y verduras.

#### *Dieta de bajo contenido calórico*

Son aquellas que aportan entre 800 y 1.200 calorías diarias. Están

destinadas a pacientes que necesitan bajar de peso más rápidamente. Al limitar la cantidad de alimento, esta dieta debe suplementarse con vitaminas y minerales.

#### *Dieta de muy bajo contenido calórico*

En general, aporta entre 500 y 800 calorías diarias. Solamente se prescriben en situaciones especiales como obesidad mórbida, obesidad complicada u obesidad refractaria.

Al ser una ingesta de alimentos muy restrictiva, requiere estrecha vigilancia médica. La ingesta líquida diaria debe superar los 2 litros. No se mantendrá más de 3-4 meses, siendo necesario un período de realimentación progresiva de 3-6 semanas.

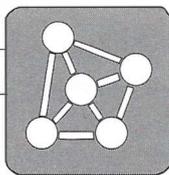
#### *Dieta de ayuno*

Se basa en la supresión completa de la ingestión de alimentos, excepto agua, electrolitos y vitaminas durante un período de 10-20 días. Su uso queda restringido a personas jóvenes con obesidad mórbida, refractaria a otros tratamientos dietéticos o que presenten enfermedades que amenacen su vida. Esta dieta debe realizarse siempre con el paciente hospitalizado. □

---

### **Bibliografía general**

- Guyton C. Tratado de fisiología médica. Madrid: Importécnica, 1996.
- Lucas H. Enciclopedia médica de la salud. Barcelona: Círculo de lectores, 1997.
- Martínez JA. Fundamentos teórico-prácticos de nutrición y dietética. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, 1998.
- Martínez JA. Nutrición, metabolismo y obesidad: avances y nuevas perspectivas. San Sebastián: Servicio Editorial del País Vasco, 1996.
- Valenzuela A. Obesidad. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo, 1999.
- Velázquez L. Farmacología y su proyección a la clínica. Madrid: Oteo, 1987.
- VV.AA. El manual de medicina. Barcelona: Masson/Salvat, 1993.



# Antioxidantes y nutrición

Miguel Angel Losada (farmacéutico)

Antioxidants and nutrition. LOSADA MA:

**Keywords:** oxidative stress, free radicals, antioxidants, vitamins, diet

**English Abstract:** The 5 % of inhaled oxygen becomes free radicals that damage lipids, proteins and DNA. Other noxious factors like po-

llution increase the oxidative stress.

The human body have enzymatic mechanisms against free radicals. Also antioxidants substances coming from diet work against oxidative stress. These substances are tocopherol, carotenoids, ascorbic acid, bioflavonoids and

selenium. So, diet is important to prevent the oxidative damages.

The pathologic processes related to oxidative stress are ageing process, cardiovascular conditions, cancer, and ocular diseases.

## INTRODUCCIÓN

El ser humano, al igual que el resto de los seres aerobios, se ha adaptado a vivir en contacto con el oxígeno. De hecho sus funciones metabólicas no serían posible sin la presencia de este elemento. Más del 95 % del oxígeno inhalado se utiliza para la síntesis de ATP. Aproximadamente el 5 % restante se transforma en radicales superóxido, hidropéroxido e hidroxilo. Esto le confiere un marcado carácter tóxico, y potencialmente puede causar graves lesiones en el organismo.

Ante esta paradoja se han planteado diferentes hipótesis y hoy en día es bien conocido que nuestro organismo está dotado de mecanismos capaces de defendernos de la acción oxidativa y de reparar las lesiones producidas. El balance resultante entre los factores prooxidantes que actúan en el organismo y la capacidad de defensa ante la acción oxidativa es lo que se denomina hoy "estrés oxidativo".

Además de la acción específica del oxígeno, hoy en día nuestro organismo se ve sometido, fruto del ambiente que nos rodea, a una serie de elementos agresores capaces de generar un sinnúmero de agentes radicalarios. Se trata del aumento de radiaciones UV a causa de los agujeros en la capa de ozono, utilización masiva de pesticidas y fertilizantes, aguas contaminadas, lluvia ácida, radiaciones, polución, etc. Ante esta situación cabe pensar que las defensas del organismo pueden no ser suficientes para contrarrestar la agresividad del entorno.

De hecho, hoy se relacionan una serie de patologías a la acción de los radicales libres. La aterosclerosis, enfermedades broncopulmonares, cataratas, lesiones musculares, inflamación y probablemente el envejecimiento serían manifestaciones del daño oxidativo producido sobre lípidos, proteínas y ADN.

Los mecanismos protectores del organismo actúan mediante una dotación enzimática (catalasas, SOD, glutatión peroxidasa, etc.) y también utiliza otro tipo de sustancias antioxidantes presentes en la dieta, algunas con carácter vitamínico. Este último grupo de sustancias es precisamente objeto de numerosos estudios con el fin de valorar los resultados de su suplementación dietética.

## ESTRES OXIDATIVO

### Oxidación y Radicales Libres

Químicamente hablando, la oxidación se refiere a fenómenos de transferencia de electrones, concretamente en pérdida. En los sistemas biológicos este fenómeno es común y se produce mediante la participación de enzimas (oxigenasas y deshidrogenasas) que se encuentran en las mitocondrias y constituyen diferentes etapas de la cadena respiratoria.

Un Radical Libre es una estructura química que posee un electrón desapareado, bien por ganancia o por pérdida. Este hecho le confiere una alta inestabilidad capaz de iniciar reacciones químicas en cadena donde cada molécula reacciona con la siguiente buscando la estabi-

lidad. A nivel celular el daño se manifiesta principalmente por desestabilización de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) a nivel de membrana. La peroxidación de los AGPI puede dañar proteínas y lípidos alterando la estructura y la función de las membranas celulares.

## ESPECIES RADICALARIAS DEL OXÍGENO

### Anión Superóxido ( $O_2 \cdot^-$ )

Se forma en las células aerobias y puede ser precursor de radicales hidroxilos.

### Peróxido de Hidrógeno ( $H_2O_2$ )

No se considera un radical puro y posee baja reactividad. En presencia de metales redox (Fe o Cu) puede dar la reacción de Fenton liberando importantes cantidades del radical hidroxilo.

### Radical Hidroxilo ( $OH \cdot$ )

Es el que mayor toxicidad produce. Puede causar lesiones a nivel de ADN; es responsable de la peroxidación lipídica.

### Radical Hidropéroxilo ( $H_2O_2 \cdot^-$ )

Se forma a partir de la protonación del anión Superóxido. Puede atacar a los ácidos grasos y se sospecha que puede ser el responsable de la peroxidación lipídica de las LDL.

### Oxígeno Singlete ( $^1O_2$ )

No existen evidencias de su formación en condiciones fisiológicas. Se cree que se origina en los sistemas de peroxidación lipídica.

## Radical Peróxido (ROO·)

Se produce por ataque de las especies radicalarias del oxígeno sobre ácidos grasos insaturados, generando reacciones en cadena.

## FUENTES DE RADICALES LIBRES

### Fuentes internas

Mitocondria, retículo endoplásmico, núcleo, bicapa lipídica de las membranas, peroxisomas, liposomas.

### Fuentes externas

Humo del tabaco, contaminantes ambientales, radiación, luz ultravioleta, fármacos, pesticidas, disolventes industriales, ozono, ...

## MECANISMOS ANTIOXIDANTES

Con la finalidad de contener el daño oxidativo, nuestro organismo está dotado de mecanismos protectores capaces de reaccionar con los radicales libres (scavengers), o bien de disminuir el estado energético (quencher).

## Enzimas

- Superóxido Dismutasa (SOD): Cataliza la destrucción del radical Superóxido.

- Catalasa: Reduce el Peróxido de Hidrógeno en agua.

- Glutation Peroxidasa (GSHPx): Reduce el Peróxido de Hidrógeno y descompone los hidroperóxidos lipídicos. También revierte la oxidación de los grupos sulfhidrilo de las proteínas.

- Ciclo de las Pentosas Fosfato: Se genera NADPH+H, necesario para mantener las concentraciones de Glutation reducido.

## Moléculas con propiedades antioxidantes

- Glutation. Además de participar en reacciones enzimáticas, al igual que otros Tioles, actúa como antioxidante intracelular. También protege las membranas celulares neutralizando las peroxidases lipídicas.

- Ubiquinol. Participa en la cadena respiratoria y contribuye a regenerar la vitamina E oxidada.

## NUTRIENTES ANTIOXIDANTES

### Vitamina E

Se trata de un grupo de tocoferoles y tocotrienoles biológicamente activo. El  $\alpha$ -Tocoferol es el de mayor actividad. Las fuentes alimentarias de los tocoferoles en orden decreciente son las siguientes:

- frutos secos (almendra, avellana,..)
- aceites (germen de trigo, semilla de girasol, semilla de algodón, cártamo, etc.)
- margarinas
- hortalizas y verduras
- cereales

El mecanismo concreto de su acción antioxidante no está del todo dilucidado. La hipótesis más probable se basa en que el tocoferol reacciona con los radicales peróxido (ROO·) interrumpiendo la reacción en cadena, tal como aparece en el esquema de la Figura 1.

Aunque pueden actuar otros tocoferoles, el  $\alpha$ -Tocoferol es uno de los antioxidantes lipídicos más activos. El ácido ascórbico y el glutatión reducido pueden regenerar el  $\alpha$ -Tocoferol a partir del radical tocoferilo. Además la vitamina E actúa en sinergia con otros sistemas como la Glutation Peroxidasa, Catalasa y SOD.

### Carotenoides

Se trata de pigmentos ampliamente repartidos por la naturaleza (se han caracterizado más de 600). Dan colores amarillos, anaranjados o rojos.

Químicamente se dividen en dos grupos: carotenos y xantofilas u oxicarotenoides. Dependiendo de su acción provitamínica los carotenos se subdividen en dos grupos: provitamínicos ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  carotenos) y no provitamínicos (licopeno, fitoeno, fitoflueno).

Las xantofilas también se dividen en provitamínicas ( $\beta$ -criptoxantina) y no provitamínicas (luteína, zeaxantina, can-

taxantina, equinenona).

Las fuentes alimentarias son numerosas:

- Hortalizas (zanahoria, tomate, calabaza, pimiento rojo,..)
- Frutas (albaricoque, naranja, plátano, sandía, melón, melocotón, manzana, etc.)
- Vegetales de hoja verde (espinaca, berza, lechuga, endivia, achicoria, escarola, acelga, brócoli, etc.)
- Algas unicelulares (spirulina, chlorella, dunaliella)

Su acción antioxidante se fundamenta en la capacidad de actuar como agentes fotoprotectores frente a la luz y el oxígeno. Inactivan moléculas excitadas electrónicamente ("quenching"), oxígeno singlete y radicales hidroperóxidos. Químicamente esta capacidad está relacionada con el sistema de dobles enlaces y sus grupos funcionales. No existe relación entre capacidad antioxidante y actividad provitamínica.

Los carotenoides más comunes son los siguientes:

- $\beta$ -caroteno: Es el más abundante y con mayor actividad provitamínica. A diferencia de la vitamina A posee una intensa actividad antioxidante.

- $\alpha$ -caroteno: Presenta menor actividad provitamínica.

- $\beta$ -criptoxantina: Posee actividad provitamínica y se encuentra en los cítricos.

- Luteína: Presente en hojas verdes, no posee actividad provitamínica pero es un potente antioxidante.

- Licopeno: Tiene una actividad "quencher" dos veces más potente que el  $\beta$ -caroteno. No posee actividad provitamínica.

- Zeaxantina: Participa en la inhibición de la transformación neoplásica celular.

### Acido ascórbico

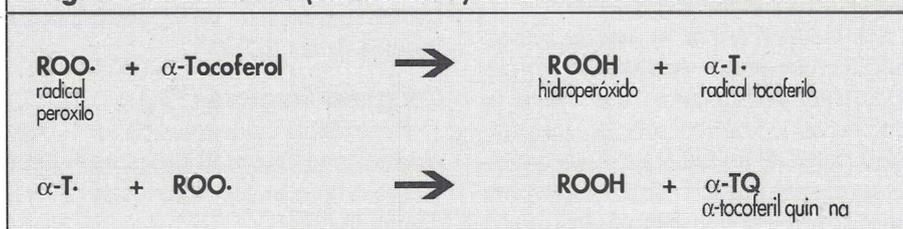
A diferencia de los carbohidratos metabolizables, su forma activa es el isómero L. Aunque también se encuentra en tejidos animales, sus fuentes alimentarias por excelencia son los vegetales frescos:

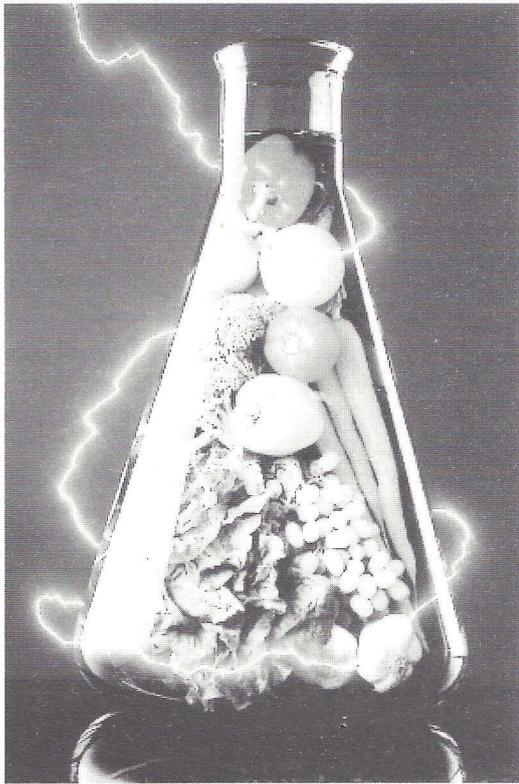
- Frutas (acerola, kiwi, grosella, fresa, lima, limón, pomelo, naranja, etc.)
- Verduras (pimiento, col rizada, perejil, nabo, col de Bruselas, etc.)

Es un agente reductor que cede fácilmente iones hidrógeno. Produce el ácido dehidroascórbico (forma oxidada) que es igualmente activa e interconvertible. Su posterior hidratación da una forma inactiva (ácido 2,3-diceto-L-gulónico).

Su capacidad antioxidante se basa en su poder óxido-reductor. Juega un papel

Fig. 1. MECANISMO (HIPOTÉTICO) DE LA ACCIÓN DE LA VITAMINA E





## Bioflavonoides

Se trata de pigmentos fenólicos propios de plantas superiores. Existen más de 3.000 y dan coloraciones rojas, azules y amarillas. No se consideran propiamente vitaminas, puesto que no se ha podido demostrar que resulten indispensables para el hombre.

Están implicados en el mantenimiento de la integridad de la pared vascular, ya que reducen su fragilidad y permeabilidad. También ejercen una acción inmunomoduladora e inducen la síntesis de interferón a nivel de las células NK o células asesinas (*Natural Killers*). Por último, también influyen sobre la utilización de la vitamina C, sobre la que también ejercen una protección oxidativa.

Sus fuentes nutricionales son amplias. Hoy se presta especial atención a los derivados de los siguientes alimentos:

- Cítricos (naranja, limón, pomelo)
- Mirtilo
- Uva negra (piel, semilla)
- Fruto del *Ribes nigrum*
- Própolis

Su estructura secundaria polifenólica le confiere una marcada actividad antioxidante como scavenger. Por otra parte muchos flavonoides pueden quelar iones metálicos que catalizan reacciones generadoras de radicales libres.

## PATOLOGIAS ASOCIADAS AL ESTRÉS OXIDATIVO

### Envejecimiento

Una de las teorías que explicarían el envejecimiento parte del estrés oxidativo. Cuando se produce un desequilibrio entre las especies radicalarias y los mecanismos protectores, las membranas celulares, proteínas y ácidos nucleicos sufren daños irreparables.

La acumulación progresiva de microlesiones celulares conduciría a una merma progresiva de las funciones orgánicas. Esta teoría está apoyada por diversos argumentos tales como la elevación de los marcadores de la peroxidación lipídica con la edad (lipofusina y malonaldehído -MDA-) y disminución, también con la edad, de enzimas protectores contra radicales libres (SOD, GSPHx y Catalasa).

En diferentes estudios experimentales en animales se han correlacionado defi-

ciencias séricas de vitamina E y Licopeno con alteraciones tisulares propias del envejecimiento (acumulación de lipofusina en gran variedad de tejidos, distrofia neuroaxonal, pérdidas de función muscular y aumento de creatinuria, descenso de respuesta inmune, degeneración macular, etc.)

### Patología cardiovascular

Además de la dieta desequilibrada, hoy en día se sugiere que la oxidación juega un papel importante en este tipo de patologías. Experimentalmente se ha correlacionado la intensidad de oxidación de las LDL con la iniciación y progresión de la aterosclerosis. También se ha demostrado que los AGPI oxidados dañan el endotelio vascular y células cardíacas.

El carácter protector de la vitamina E ha sido refrendado en diferentes estudios, demostrándose que su suplementación o bien niveles séricos elevados disminuían notablemente patologías coronarias agudas y porcentajes de mortalidad. En Estados Unidos se realizó un estudio con 40.000 varones profesionales sanitarios, y otro con 87.000 enfermeras. Los resultados demostraron una reducción de ataques cardíacos del 40 % en el primer estudio y del 34 % en el segundo, en los grupos suplementados con tocoferol.

En estudios experimentales con animales también se han valorado los efectos positivos tanto de la suplementación con vitaminas C, E y  $\beta$ -caroteno como de las dietas ricas en frutas y verduras. Singh y col. administraron una dieta rica en grasas saturadas a tres grupos de animales. Además complementaron la dieta de un grupo con frutas y verduras, y la de otro con vitaminas antioxidantes (C, E y  $\beta$ -caroteno). Los resultados concluyeron que estos dos grupos no mostraron niveles importantes de peróxidos lipídicos ni efectos adversos; además en el grupo suplementado con frutas y verduras se observó un descenso de los niveles lipídicos en sangre. El grupo control pereció a causa de una trombosis coronaria precipitada.

Los antioxidantes no nutrientes, tales como los bioflavonoides, extractos de plantas aromáticas (romero, salvia, tomillo), hortalizas (ajo, cebolla) y polifenoles presentes en el café, té y vino tinto (resveratrol) también han sido objeto de estudio. Frankel (1993) describe una potente acción antioxidante de los polifenoles presentes en el vino tinto frente a la oxidación de las LDL humanas. Este

importante en el equilibrio del balance redox del organismo. Actúa a nivel de la interface de la membrana y esto permite la sinergia con la vitamina E y el  $\beta$ -caroteno. Otro efecto protector está relacionado con la inhibición de la formación de nitrosaminas.

### Selenio

Se trata de un oligoelemento altamente tóxico pero esencial para el organismo. Los bajos niveles séricos se han relacionado con diferentes patologías como cáncer, cardiomiopatías, fibrosis cística, infertilidad, etc. En los alimentos el Se se encuentra como Selenometionina o Selenocisteína. Se trata de formas menos activas que las inorgánicas pero más biodisponibles. Sus fuentes dietéticas son las siguientes:

- Levadura de cerveza
- Cereales integrales
- Hortalizas (ajo, cebolla, brócoli, ...)
- Carnes, pescados y mariscos
- Setas
- Espárragos
- Derivados lácteos

Su carácter antioxidante se debe principalmente a que actúa como cofactor de la Glutathion Peroxidasa (scavenger de los radicales hidropéroxilos). Su acción también está ligada a la de la vitamina E, pues hasta cierto punto pueden ser intercambiables para revertir estados patológicos de origen carencial.

hecho justificaría la llamada "Paradoja Francesa", según la cual en ciertas zonas de Francia que en las que se consume habitualmente vino tinto, la tasa de patologías coronarias sería significativamente inferior a la de otros países con una ingesta en grasas comparable.

Otro proceso ligado con el daño oxidativo es el proceso de lesión isquemia/reperfusión, ya que se producen una gran cantidad de formas radicalarias del O<sub>2</sub> que puede sobrepasar fácilmente la capacidad enzimática de protección celular. Se ha sugerido que la suplementación de los pacientes con vitamina C podría ser beneficiosa.

## Cáncer

Es difícil examinar la influencia de un factor nutricional en la génesis de patologías tan complejas y multifactoriales como el cáncer. Hoy se admite que un 35 % de los cánceres está relacionado con factores dietéticos.

Se ha postulado que los radicales libres y los peróxidos lipídicos están directamente relacionados con la etiología del cáncer, ya que pueden causar lesiones en el DNA provocando mutaciones.

En los procesos inflamatorios crónicos se producen gran cantidad de radicales con capacidad mutagénica.

En cuanto a la relación entre antioxidantes y cáncer, existen numerosos estudios epidemiológicos que relacionan la ingesta elevada de frutas y verduras con incidencias bajas en procesos cancerosos. Los antioxidantes serían capaces de, además de frenar el proceso oxidativo, regresar la lesión precancerosa o bien de impedir el estadio final de la carcinogénesis. Langseth (1995), en una recopilación de 156 estudios epidemiológicos, observó que 128 mostraban una asociación estadísticamente significativa entre alto consumo de vegetales y menor incidencia de cánceres.

Se cree que la vitamina C, E, carotenoides y Se serían los agentes protectores más importantes. Pero no hay que olvidar que las hortalizas, verduras y frutas también son una fuente de otras sustancias bioactivas y fibra dietética, que también tendrían una incidencia directa sobre la carcinogénesis.

Hay evidencias que sugieren que el alfa-tocoferol puede jugar un papel en la reducción de la incidencia de cáncer como inhibidor de la peroxidasa lipídica. También es capaz de bloquear la formación de nitrosaminas, posibles agentes responsables del cáncer gastrointestinal.

En cuanto a los carotenoides, Bertram

(1996) postuló que además del beta-caroteno, existían al menos otros 24 carotenoides, incluyendo 8 metabolitos, identificados en plasma humano asociados a una reducción del riesgo de cáncer. Con esto se trata de cuestionar la suplementación exclusiva con beta-caroteno, ya que otras sustancias como la luteína y zeaxantina, que además son interconvertibles en el organismo, presentarían una buena actividad antioxidante. Igualmente podría decirse de los metabolitos de oxidación del licopeno.

## Patologías oculares

La catarata y la degeneración macular senil constituyen las afecciones oculares que más ceguera ocasionan en las sociedades industrializadas. En los últimos años se ha postulado la posible prevención mediante una dieta rica en antioxidantes.

La opacidad del cristalino es consecuencia de la fotooxidación de sus proteínas. En diferentes estudios se ha podido demostrar una relación inversa entre niveles de antioxidantes (vitaminas C, E y carotenoides) y riesgo de catarata senil.

Otro trastorno es la degeneración macular senil cuya génesis también es atribuida a los procesos oxidativos y a la exposición prolongada a la luz. En estudios epidemiológicos se ha relacionado la alta incidencia de este trastorno con una baja ingesta de carotenoides y niveles bajos de vitamina E.

## OTROS PROCESOS

### Tabaquismo

Los oxidantes inhalados en el humo del cigarrillo y las especies reactivas del oxígeno pueden causar lesiones en los epitelios. En cuanto a la patología pulmonar, se ha comprobado que dichos oxidantes inactivan antiproteasas responsables de contener el daño oxidativo a nivel de tejido conectivo.

El humo del tabaco está asociado a varias características de la inflamación crónica: aumento de neutrófilos y macrófagos en pulmones y sangre, aumento de oxidantes y reducción plasmática de vitaminas E y C. Existen estudios clínicos que correlacionan ingesta de frutas y verduras frescas en poblaciones de fumadores con la incidencia de cáncer de pulmón, demostrando que el riesgo se eleva en un 70 % en los grupos no consumidores (Ziegler y col, 1996). En otros estudios basados en la suplementación con ciertos antioxidantes se obtienen resultados contradictorios, por ejemplo en el estudio CARET grupos de fumadores

suplementados con vitamina A y con beta-caroteno presentaban una mayor incidencia de cánceres de pulmón y patología cardiovascular. Ante estos resultados se ha cuestionado si la suplementación única con estos antioxidantes sería efectiva, o bien podían interactuar con algún componente del humo del tabaco ejerciendo una acción contraria.

## Alcoholismo

La ingesta de alcohol está asociada con el incremento del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica. Se ha podido comprobar que la vitamina E sérica disminuye en relación con el consumo de alcohol. A nivel epidemiológico también es preciso valorar otros hábitos ligados al alcoholismo como tabaquismo, desnutrición, etc.

## Ejercicio físico

El ejercicio continuado de alta duración puede provocar un aumento en la actividad radicalaria y peroxidación lipídica. También se ha de tener en cuenta que en los deportes de alta montaña puede haber una agresión radicalaria importante. Estas situaciones se agravan con déficits plasmáticos de vitamina E. ○

## BIBLIOGRAFÍA

- AMES, B. (1996) Understanding the causes of Aging and Cancer. UN and WHO First Conference on Healthy Aging. Abril-Mayo 1996.
- DI MASCIO P.; MURPHY M.E. AND HELMUT S. (1991). Antioxidant defense system: the role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 194S-200S.
- FRANKEL, E.N. (1995). Natural and biological antioxidants in foods and biological systems. Their mechanism of action, applications and implications. *Lipid Technology*. 7-95: 77-80.
- HALLIWELL, B. AND GUTTERIDGE, J.M.C. (1990). Role of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Disease: An Overview. *Methods in Enzymology*. 186: 1-40.
- HARMAN, D. (1984). The free radicals theory of aging. In Pryor, A. Free radicals in biology. Acad. Press: 255-275.
- LANGSETH, L. (1995). Oxidants, antioxidants and disease prevention. ILSI Europe. Brussels.
- PACKER, L. (1991). Protective role of vitamin E in biological systems. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 1050S-1055S.
- RIM, E. AND COLDITK, G. (1993). Smoking, alcohol and plasma levels of carotenoids and vitamin E. *Ann. Rev. Resp. Dis.* 139: 181-187.
- ROJAS HIDALGO, E. (1996). Vitaminas y acción antioxidante. Madrid.
- SLATER, T. F. AND BLOCK, G. (1991). Antioxidant vitamins and beta-carotene in disease prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 189-396.
- WEST, J. (1996). 11<sup>o</sup> International Symposium on Carotenoids. VERIS. August 1996.

# Especies reactivas de oxígeno, sepsis y teoría metabólica del choque séptico

Raúl Carrillo Esper<sup>a,b</sup>, Juan Alberto Díaz Ponce Medrano<sup>c</sup>, Carlos Alberto Peña Pérez<sup>d</sup>, Oscar Iván Flores Rivera<sup>e</sup>, Rosalinda Neri Maldonado<sup>f</sup>, Adriana Denisse Zepeda Mendoza<sup>g</sup>, Ángel Augusto Pérez Calatayud<sup>h</sup>, Adriana Ortiz Trujillo<sup>f</sup>

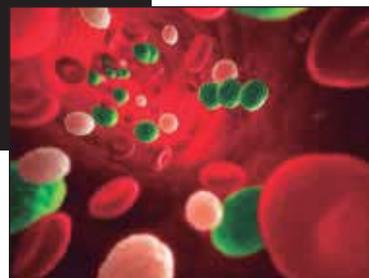


Foto: Archivo

## Resumen

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en la unidad de terapia intensiva. El término especies reactivas de oxígeno (ERO) incluye moléculas con un electrón impar, llamadas radicales libres, como el anión superóxido, y también agentes oxidados como el peróxido de hidrógeno. Las ERO pueden reaccionar con muchas moléculas y pueden producir un daño no controlado; sin embargo, también tienen un papel fundamental en el metabolismo celular.

El estrés oxidante es el resultado de la respuesta inflamatoria asociada a la sepsis que produce cambios en la función mitocondrial y en la microcirculación. El objetivo de este trabajo es revisar el papel de las ERO en sepsis y nuevos conceptos relacionados con la teoría metabólica del choque séptico.

**Palabras clave:** Sepsis, choque séptico, especies reactivas de oxígeno.

## Reactive oxygen species, sepsis and metabolic theory of the septic shock

### Abstract

Sepsis remains the most common cause of death in the intensive care unit. The term Reactive Oxygen Species (ROS) includes molecules with an unpaired electron, called free radicals, such as superoxide anion, and also oxidant agents such as hydrogen peroxide. ROS can react with several molecules and induce an uncontrolled damage in a variety of biomolecules. On the other hand, ROS have essential roles in cell function. Marked oxidative stress as a result of the inflammatory responses inherent with sepsis initiates changes in mitochondrial function and microcirculation. The aim of this paper is to review the roll of ROS in sepsis and new concepts related to the metabolic theory of septic shock.

**Key words:** Sepsis, septic shock, reactive oxygen species.

La sepsis es uno de los síndromes más interesantes y viejos en medicina y hoy se considera una de las principales causas de muerte en los pacientes hospitalizados, muy a la par del infarto agudo al miocardio. En los Estados Unidos, más del 90% de la población no está ni siquiera familiarizada con el término “sepsis”, a pesar de que existe un incremento del 70% en las tasas de hospitalización

<sup>a</sup>Catedrático de la Escuela Médico Naval. México, D.F.

<sup>b</sup>Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

<sup>c</sup>Director de la Escuela Médico Naval. México, D.F.

<sup>d</sup>Profesor adjunto. Escuela Médico Naval. Hospital General Naval de Alta Especialidad. México, D.F.

<sup>e</sup>Residente. Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

<sup>f</sup>Cadete. Estudiante de Medicina. Escuela Médico Naval. México, D.F. Correspondencia: firox83@hotmail.com

Recibido: 12-marzo-2015. Aceptado: 18-agosto-2015.

por sepsis en un periodo de 7 años (de 221 a 377 por 100,000 habitantes), y la incidencia de la sepsis grave posoperatoria va del 0.3 al 0.9%<sup>1</sup>. En nuestro país, existen pocas estadísticas al respecto. En 2009, se realizó un registro en las unidades de terapia intensiva en donde reportaron 27.3% de internamientos por sepsis, con una mortalidad de 30.4%<sup>2</sup>. La progresión de la respuesta inflamatoria sistémica es la principal responsable del desarrollo del choque séptico y de la muerte<sup>3</sup>. La única diferencia en el pronóstico y evolución de estos pacientes deriva en la intensidad y la duración de la inflamación<sup>4</sup>.

El sistema cardiocirculatorio se encuentra sumamente afectado durante el choque séptico, debido, entre otros, a un incremento en la expresión y producción de óxido nítrico, este interfiere directamente con el metabolismo del calcio a nivel del cardiomiocito, alterando su función contráctil, además de su efecto tóxico directo sobre la célula miocárdica<sup>5</sup>.

La respuesta inflamatoria condiciona una grave disfunción endotelial y liberación de citocinas, además de una respuesta hipermetabólica, lo cual exige mayor demanda de los recursos nutritivos corporales, como el glutatión, crucial en el control de la producción de radicales libres durante el desarrollo y progresión del choque séptico<sup>6</sup>. Existe una gran cantidad de información sobre la generación de las especies reactivas de oxígeno y su relación con el daño endotelial y perpetuador de la inflamación. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión del papel fundamental que tienen las especies reactivas de oxígeno en la fisiopatología de la sepsis, además de sus implicaciones clínicas y tener en cuenta las posibilidades terapéuticas para mejorar la sobrevida de los enfermos con sepsis.

### **ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO**

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son compuestos que se derivan de la molécula de oxígeno (O<sub>2</sub>) por reducción química parcial. En este grupo se incluyen a los peróxidos de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), producidos cuando el O<sub>2</sub> es reducido con 2 electrones, y las formas reactivas del oxígeno, que abarcan a los superóxidos y al radical hidroxilo (HO)<sup>7</sup>. Sin embargo, en un sentido más amplio, existen otras

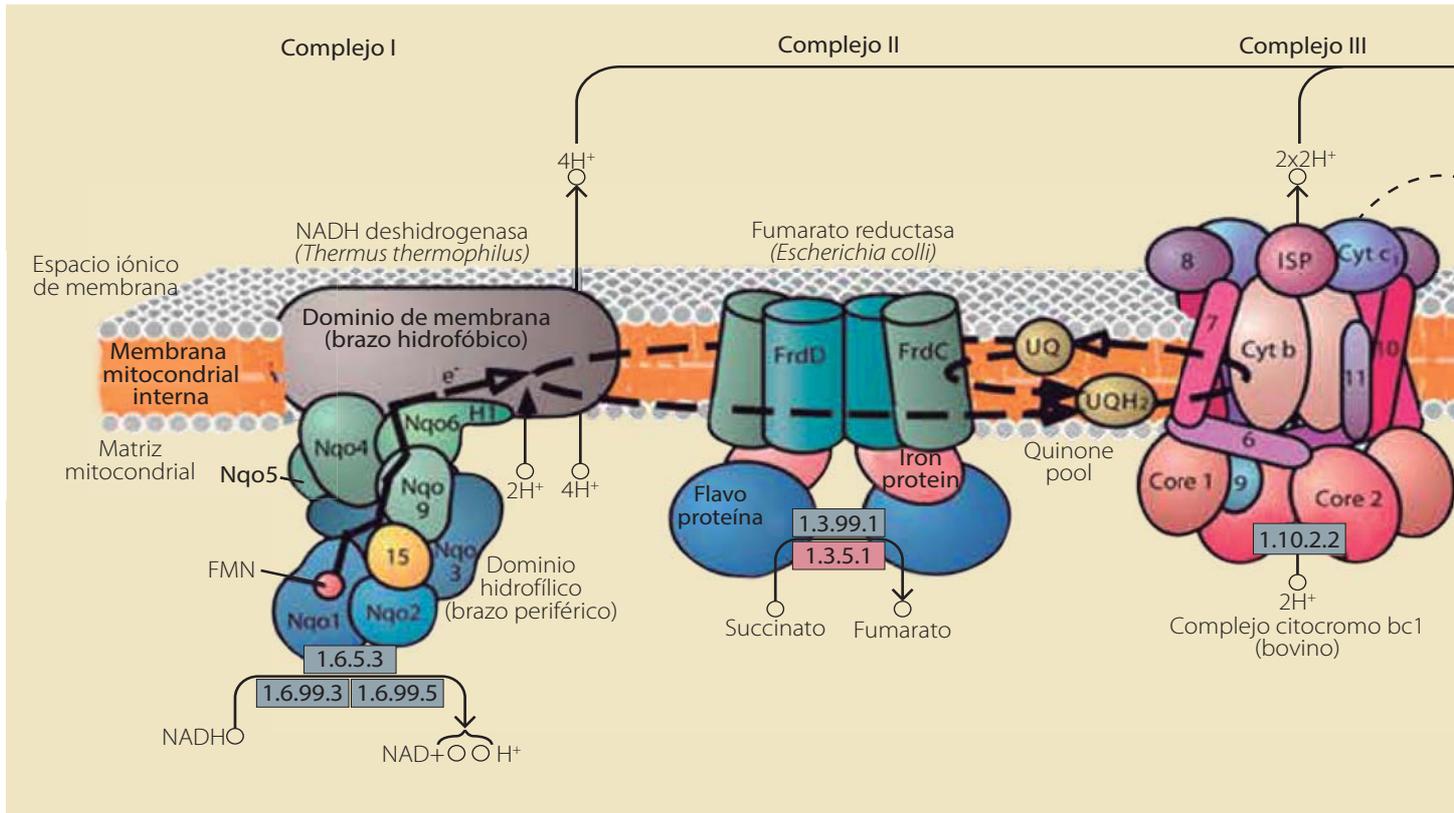
El sistema cardiocirculatorio se encuentra sumamente afectado durante el choque séptico, debido, entre otros, al incremento en el óxido nítrico, que interfiere directamente con el metabolismo del calcio a nivel del cardiomiocito, alterando su función contráctil, además de su efecto tóxico directo sobre la célula miocárdica.

La respuesta inflamatoria condiciona una grave disfunción endotelial y liberación de citocinas, además de una respuesta hipermetabólica, lo cual exige mayor demanda de los recursos nutritivos corporales, como el glutatión, crucial en el control de la producción de radicales libres durante el desarrollo y progresión del choque séptico.

especies como el radical alcoholilo, el radical peroxilo, el dióxido de nitrógeno y el hidroperóxido lípido (LOOH), el hidroperóxido proteína e hipoclorito. Algunas de ellas poseen electrones no apareados y radicales libres, aunque otras no; de ahí que se prefiera usar el término de ERO<sup>8</sup> (**figura 1**).

Las ERO tienen un papel indiscutible en los procesos fisiológicos habituales, sin embargo al mismo tiempo, pueden ejercer efectos tóxicos. Las ERO se producen como consecuencia del metabolismo y son esenciales para la producción de energía, la síntesis de compuestos biológicamente esenciales y la fagocitosis, un proceso crítico para el sistema inmunológico. Éstas también juegan un papel vital en la transducción de señales, que es importante para la comunicación y función de las células<sup>8</sup>.

Por otro lado, en los últimos 20 años se ha incrementado la evidencia que demuestra que las ERO pueden ser las causantes de distintos padecimientos, incluyendo las enfermedades coronarias, el cáncer y el envejecimiento. La reacción del radical hidroxilo con lípidos insaturados es la cascada más conocida de daño inducido por radicales, aunque existen muchos ejemplos de daños a proteínas o al ácido desoxirribonucleico (ADN). Por ejemplo, la reacción de

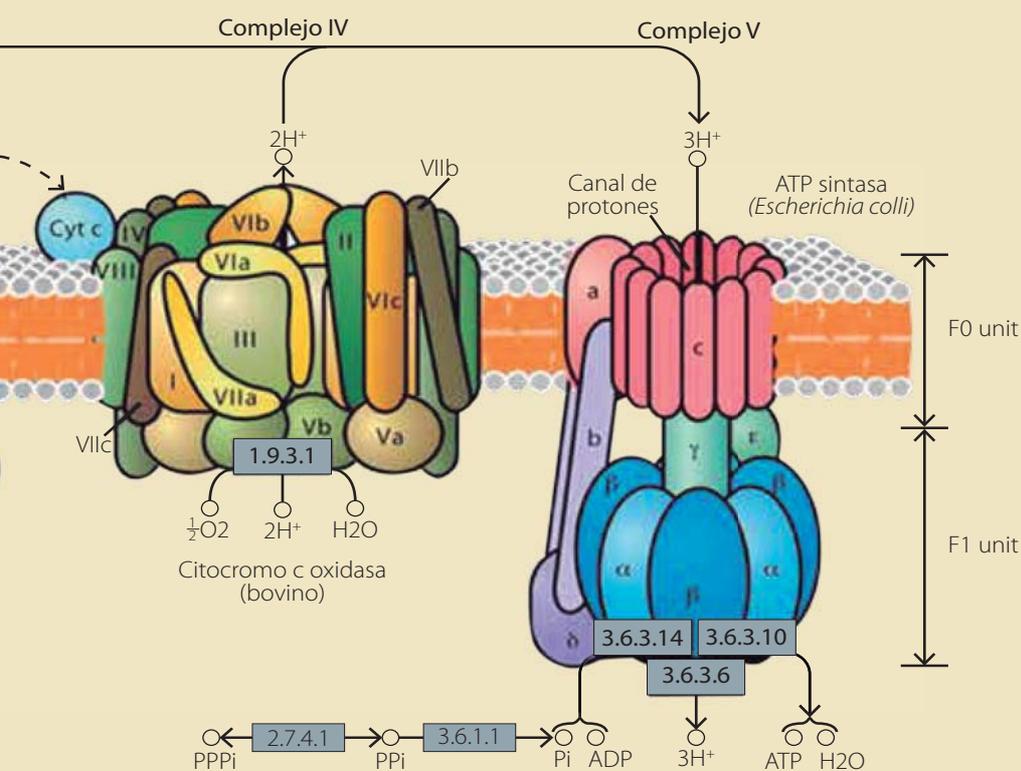


radicales con proteínas puede llevar a la oxidación de cadenas laterales reactivas de aminoácidos, al entrecruzamiento de proteínas, a la desnaturalización, e incluso dañar a las proteínas cercanas. La oxidación de ADN conlleva a la ruptura de cadenas y a la liberación de bases oxidadas. Consecuentemente, el papel de los antioxidantes, los cuales suprimen dicho daño oxidativo, ha recibido gran atención como proceso fundamental en la contrarregulación del daño producido por ERO<sup>7</sup>.

### GENERACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO. UN BREVE REPASO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son ubicuas, altamente reactivas, de tiempo de vida media muy corto, se producen en el metabolismo del oxígeno en todos los sistemas biológicos aeróbicos y reaccionan con todas las moléculas que se encuentran a su alrededor, empezando con aquellas que se encuentran muy cercanas a su sitio de formación. Entre las moléculas que se consideran ERO se en-

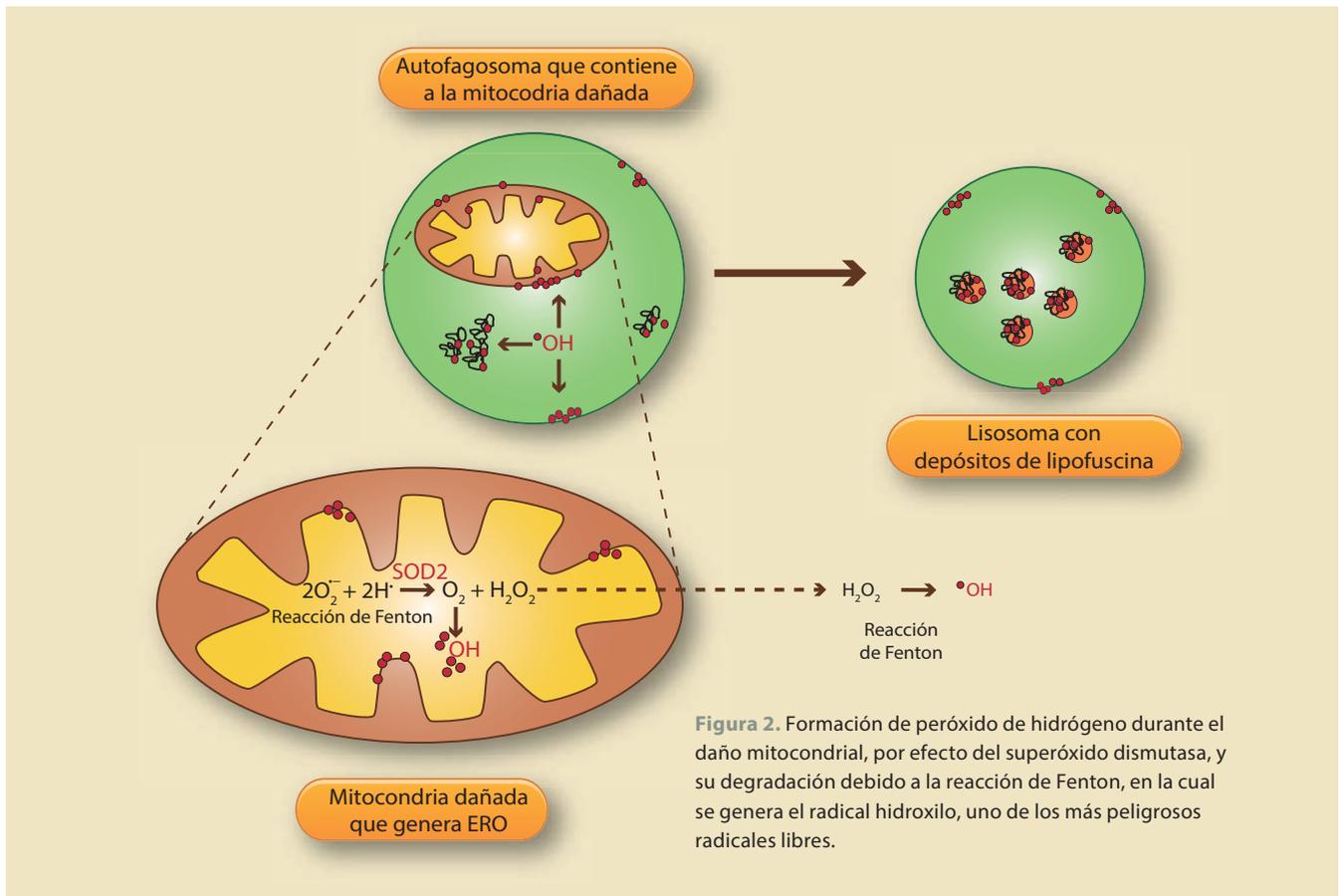
cuentran los radicales libres, los cuales pueden ser definidos como átomos o moléculas con uno o más electrones desapareados en alguno de sus orbitales electrónicos. Este electrón es generalmente el que le proporciona su alta capacidad reactiva. Los radicales libres derivados del oxígeno son considerados los más importantes radicales producidos por los seres vivos. El oxígeno molecular (dioxígeno) tiene una configuración electrónica única y es considerado por sí mismo un radical libre. La adición de un electrón al dioxígeno forma el radical superóxido. Este radical puede ser producido por diferentes mecanismos en los que se presenta la activación del oxígeno, ya sea por procesos bioquímicos o por irradiaciones electromagnéticas, es considerado el principal ERO porque reacciona con un mayor número de moléculas para formar otras ERO secundarias en donde participa directa o indirectamente en reacciones catalizadas por metales de transición entre los que destacan el hierro y el cobre<sup>9</sup>. La producción del radical superóxido se origina principalmente en la mitocondria<sup>10</sup>. La



**Figura 1.** Formación de radicales libres durante la cadena de transporte de electrones. Se observan los 5 complejos y la formación de peróxido de hidrógeno en el complejo IV y V, y superóxido en el IV.

cadena de transporte de electrones es la principal fuente de adenosintrifosfato (ATP) en las células de mamíferos y es, por tanto, esencial para la vida. Durante la transducción de energía, una pequeña cantidad de electrones provenientes de la cadena, libera el radical libre superóxido. Se ha evaluado la cantidad de partículas submitocondriales que se producen en la cadena de transporte de electrones sugiriendo que entre 1 y 3% de los electrones provenientes de ésta pueden generar el radical superóxido. Los complejos I y III de la cadena de transportes de electrones, son los principales generadores de este radical libre. Recientemente se ha demostrado que el radical superóxido proveniente del complejo I, es liberado dentro de la matriz mitocondrial ya que no se han detectado niveles de éste en mitocondrias intactas y, por tanto, los producidos en el complejo III son vertidos al citosol<sup>11</sup>. Una ERO que se produce como resultado del metabolismo celular es el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), que puede ser generado directamente por algunas enzimas óxido reductasas, como es el caso de la glucosa oxidasa y

la isoforma de la nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido (NADPH) oxidasa conocida como DuOXs. Sin embargo, la mayoría del  $H_2O_2$  es producto de la dismutación del radical superóxido que es producido en la mayoría de las reacciones catalizadas por las NADPH oxidasas<sup>12</sup>, por la fuga de electrones provenientes de la cadena mitocondrial de transporte de electrones, la biotransformación de xenobióticos y otras flavoproteínas. Otro sitio de producción del  $H_2O_2$ , son los peroxisomas, donde se presentan diferentes reacciones de biotransformación en las que el oxígeno es reducido a  $H_2O_2$  por los electrones provenientes de las moléculas a detoxificar; posteriormente, el  $H_2O_2$  es convertido en agua en los propios peroxisomas. Sin embargo, el proceso bioquímico que induce más  $H_2O_2$  es la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos que se lleva a cabo en los peroxisomas; debido a las reacciones enzimáticas de las flavinoxidasas. Se ha estimado que 35% de todo el  $H_2O_2$  formado en el hígado de ratas es producido por estas reacciones. El  $H_2O_2$  es una ERO muy importante ya que al igual que el radical supe-



róxido puede dar origen a otras ERO secundarias. Cuando hablamos de ERO, generalmente hablamos de moléculas que potencialmente podrían causar daños a las biomoléculas. En los últimos años se ha postulado que los radicales libres son moléculas transductoras de señales; el  $\text{H}_2\text{O}_2$  es uno de los más importantes, ya que se le ha considerado un segundo mensajero porque diferentes tipos de enzimas pueden modular sus concentraciones, como el caso de las óxido reductasas y en especial la DuOXs que incrementan sus niveles celulares o la actividad de enzimas como la catalasa, glutatión peroxidasa y peroxiredoxinas que se encargan de disminuir sus concentraciones celulares<sup>13</sup>. El  $\text{H}_2\text{O}_2$  es una molécula muy estudiada por ser un segundo mensajero y por sus propiedades fisicoquímicas que le permiten ingresar fácilmente al interior de la célula. Entre las ERO más importantes que se producen durante el metabolismo de los organismos aeróbicos se encuen-

tra el radical hidroxilo que puede ser considerado como la forma sin carga neta del ión hidroxilo. El radical hidroxilo tiene una alta reactividad que lo hace sumamente peligroso y, además, presenta un tiempo de vida muy corto de aproximadamente 10 segundos<sup>14</sup>. Estas propiedades químicas del radical hidroxilo le permiten reaccionar rápidamente con cualquiera de las moléculas que se encuentran a su alrededor. El radical hidroxilo puede ser producido *in vivo* por reacciones en las que intervienen metales de transición como el hierro y el cobre, que participan en diferentes procesos biológicos como la cadena de transporte de electrones. Una de las reacciones más conocidas en donde se produce el radical hidroxilo es la reacción de Fenton; ahí el peróxido de hidrógeno reacciona con el hierro de manera homolítica, formando un anión hidroxilo y un radical hidroxilo ( $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{3+} + \text{OH} + \text{OH}\cdot$ )<sup>15</sup>. Sin embargo, no es la única manera

en que se produce *in vivo* el radical hidroxilo, ya que el radical superóxido puede reaccionar con el peróxido de hidrógeno y en presencia de hierro como catalizador formar oxígeno, un anión hidroxilo y un radical hidroxilo en una reacción conocida como Haber-Weiss, que puede ser descrita en 2 reacciones: la primera entre 2 ERO ( $O_2^{\bullet-} + H_2O_2 + O_2 + \bullet OH + OH^-$ ), y la segunda, en donde participa el hierro ( $Fe^{3+} + O_2^{\bullet-} + Fe^{2++} + O_2$ )<sup>16</sup>. Por último, entre las ERO destaca el radical óxido nítrico (NO•), el cual es una pequeña molécula que tiene un electrón desapareado sobre el antienlace 2p y el orbital Py y es considerado un radical libre (**figura 2**).

El radical óxido nítrico (ON) se sintetiza en diferentes tejidos por medio de la óxido nítrico sintetasa (ONs), que durante su actividad enzimática cataliza la reacción de arginina a citrulina y produce el radical óxido nítrico en una reacción oxidante en la que participan 5 electrones. Es muy abundante y es considerada una molécula que participa en muchos procesos de señalización, tales como la neurotransmisión, la regulación de la presión sanguínea, mecanismos de defensa, relajación del músculo liso y la regulación del sistema inmunitario. Tiene un tiempo de vida media de unos cuantos segundos en un medio acuoso, así como una alta estabilidad en un sistema libre de oxígeno. Sin embargo, tiene una alta capacidad de difusión en las membranas y en el citoplasma, por lo que participa en fenómenos como la transmisión neuronal y la plasticidad sináptica, en el sistema nervioso central. En el medio intracelular, el ON reacciona con el oxígeno y el agua para formar nitratos y aniones nitrito<sup>17</sup>.

## ANTIOXIDANTES NATURALES

La exposición a las ERO producidas por una diversa cantidad de procesos fisiológicos o ambientales, ha llevado a los organismos a desarrollar numerosos mecanismos de defensa. Los organismos se protegen contra el estrés oxidativo inducido por las ERO con mecanismos que pueden ser preventivos, de reparación, defensas físicas y defensas antioxidantes. Estos últimos son de los más importantes y están compuestos por enzimas antioxidantes entre las que se encuentran la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx) y la catalasa (CAT) y

otros no enzimáticos entre los que se encuentran el ácido ascórbico (vitamina C),  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), glutatión reducido (GSH), carotenoides, flavonoides y otros antioxidantes. En condiciones normales, siempre existe un equilibrio entre las ERO y las defensas antioxidantes para que los organismos se encuentren en las condiciones necesarias para la supervivencia y la salud del individuo<sup>18</sup>.

Los antioxidantes son sustancias que cuando están presentes a bajas concentraciones, retrasan o previenen significativamente la oxidación de sustratos oxidables (por ejemplo: lípidos, proteínas y ADN). Por lo anterior, los antioxidantes minimizan el daño oxidativo en sistemas biológicos, previniendo la formación de ERO o por quelación de las ERO antes de que éstas puedan reaccionar con otras biomoléculas antioxidantes. Pueden ser compuestos endógenos producidos por el organismo como parte de su defensa de las ERO o compuestos exógenos adquiridos de la dieta. Los antioxidantes pueden inhibir o retardar la oxidación de dos formas: captando radicales libres, en cuyo caso se denominan antioxidantes primarios; o por mecanismos que no estén relacionados con la captación de radicales libres (captación del oxígeno, unión a metales pesados, etc.), en cuyo caso se conocen como antioxidantes secundarios.

En los alimentos procesados se pueden encontrar tanto antioxidantes sintéticos como naturales. Sin embargo, en las últimas décadas se ha centrado la atención en la investigación de los antioxidantes naturales como conservadores de alimentos, pero también como reductores de riesgos en lo que concierne a enfermedades coronarias.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

Las células del sistema inmunitario innato, como los monocitos/macrófagos y las células dendríticas (CD), expresan “receptores de reconocimiento de patrones” (PRR) que reconocen estructuras muy conservadas de los microorganismos. Entre los PRR encontramos los receptores tipo toll (TLR), los cuales presentan respectivos ligandos activa vías de señalización que inducen la respuesta inflamatoria. Este proceso requiere de múltiples moléculas adaptadoras intracelulares tales como TIRAP y MyD88,

las cuales se asocian al dominio citoplasmático de la proteína TLR e inducen la disociación del complejo IKK-  $\alpha$ B para liberar el factor de transcripción NF-KB; este factor se trasloca al núcleo e induce la transcripción de los genes que codifican citocinas proinflamatorias. Y se ha demostrado que los pacientes sépticos presentan niveles elevados de citocinas proinflamatorias<sup>19</sup>. El lipopolisacárido (LPS) es el componente mayoritario de la pared celular de las bacterias gramnegativas, mientras que el peptidoglicano (PGN) es el principal componente de la pared celular de las bacterias grampositivas; estos PAMP son reconocidos a través del TLR4 y del TLR2 respectivamente. Adicionalmente, el ADN bacteriano es reconocido por el TLR9 presente en los endolisosomas debido a que contiene secuencias CpG. El reconocimiento inicial de los patógenos puede ser llevado a cabo, entre otros, por los macrófagos y mastocitos residentes en los tejidos, los cuales liberan diversos mediadores inflamatorios tales como quimiocinas, citocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y productos de cascadas proteolíticas. Cabe destacar que las citocinas proinflamatorias TNF-  $\alpha$ , IL-1B, e IL-6 inducen la respuesta de fase aguda, así como la activación del endotelio y de otros leucocitos.

El daño causado a los tejidos por todos esos mediadores inflamatorios liberados induce, a su vez, la liberación de moléculas endógenas que también pueden activar el sistema inmune. La proteína HMGB1 es una proteína no histona que modifica el plegamiento del ADN; esta puede ser liberada pasivamente al medio extracelular por células necróticas o de manera activa por los monocitos y los macrófagos activados. En el 2005, se reportó que la concentración plasmática de la HMGB1 de los pacientes con sepsis grave y choque séptico, en un estudio multicéntrico realizado en Europa, se encontró que la cinética de las concentraciones plasmáticas de la HMGB1 en los pacientes sépticos puede variar, dependiendo de la fuente primaria del sitio de infección, la HMGB1 induce la activación del TLR2 y del TLR4 promoviendo aún más la producción de citocinas proinflamatorias en los monocitos<sup>20</sup>.

## ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO EN SEPSIS

En los enfermos graves, mantener el equilibrio prooxidante y antioxidante es crucial. Algunas condiciones como sepsis, pancreatitis aguda, quemaduras graves, trauma, choque hemorrágico y cirugía mayor conllevan a una respuesta inflamatoria sistémica<sup>21</sup>. Diferentes escenarios clínicos comparten como proceso fisiopatológico la disfunción endotelial aguda lo que favorece la inflamación, la coagulación y un incremento en la permeabilidad capilar<sup>22</sup>. Estos eventos contribuyen al edema pulmonar no cardiogénico, coagulación intravascular diseminada, isquemia, entre otros. Además, la redistribución, la pérdida de líquidos corporales y una ingesta inadecuada contribuyen de manera secundaria a una disminución de los antioxidantes naturales en los pacientes críticos<sup>23</sup>.

El concepto de falla bioenergética, debido a la disfunción mitocondrial como parte del mecanismo fisiopatogénico del choque séptico, fue introducido hace más de 30 años<sup>24</sup>. Después, fue reemplazada en la siguiente década por el concepto de disfunción endotelial y pérdida del control vascular.

Una mitocondria aislada del músculo esquelético de un paciente con choque séptico y/o endotóxico, demuestra alteraciones en su mecanismo normal de respiración. Estas mitocondrias disfuncionales tienen una disminución en la captación de oxígeno de un 30 a 60%. La disfunción respiratoria es debido a una inhibición de la transferencia de electrones, y puede ser inferida por la disminución en la tasa de respiración<sup>25</sup>. La inhibición en la transferencia de electrones puede ser entendida debido a una producción excesiva de ON por las mtONS (óxido nítrico sintetasa mitocondrial), que condicionan: a) un efecto irreversible de ON y ONOO sobre la NADH – ubiquitina reductasa y sobre el ubiquinol – citocromo c reductasa; y b) una inhibición O<sub>2</sub> competitiva de la actividad de citocromo oxidasa. La disminución de la tasa de respiración de la mitocondria aislada va de la mano con la disminución de la temperatura y disminución (cerca de 30%) de la captura general de oxígeno, evento característico del choque séptico. La inhibición de la captación de oxígeno a nivel mitocondrial es parcialmente

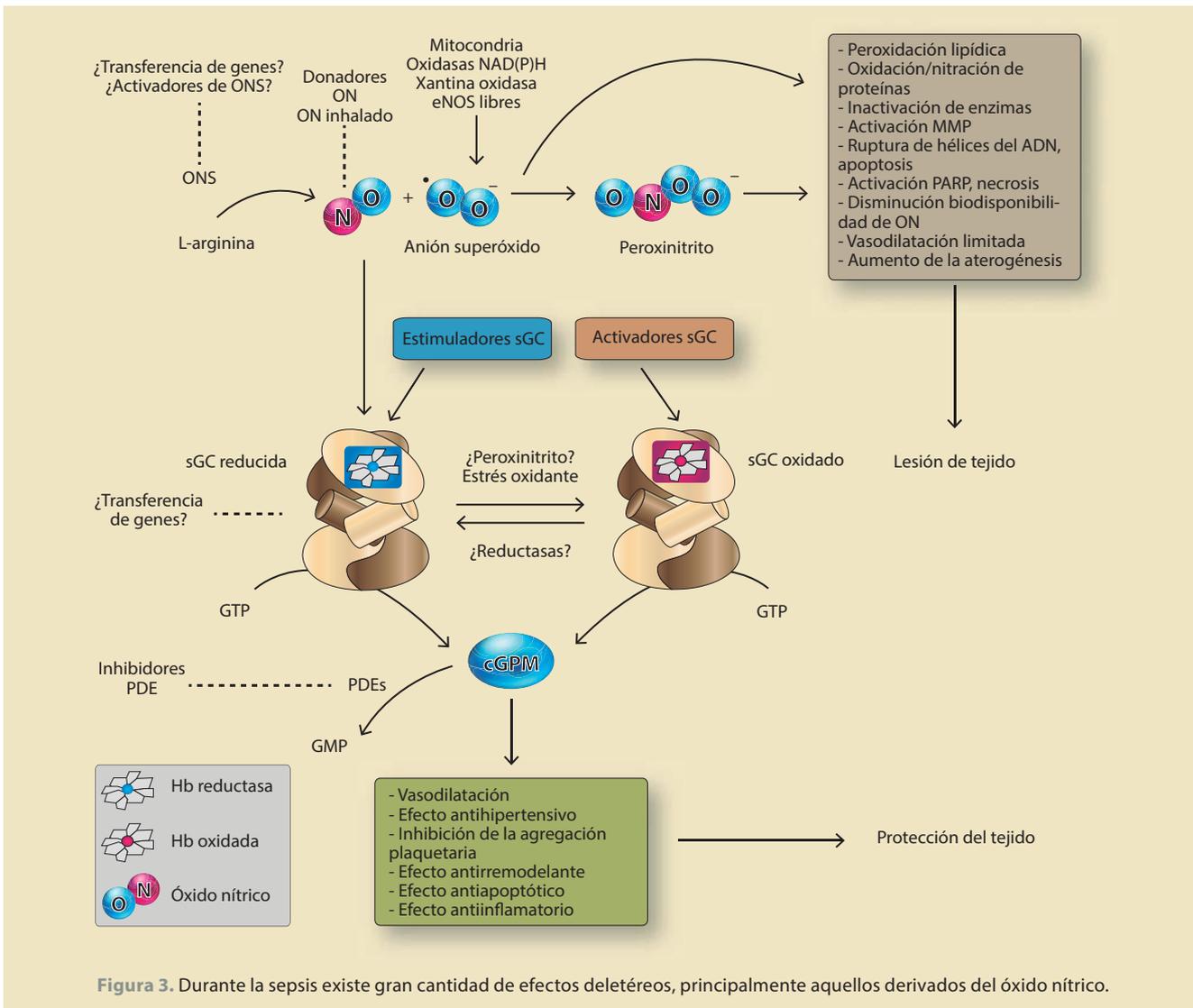


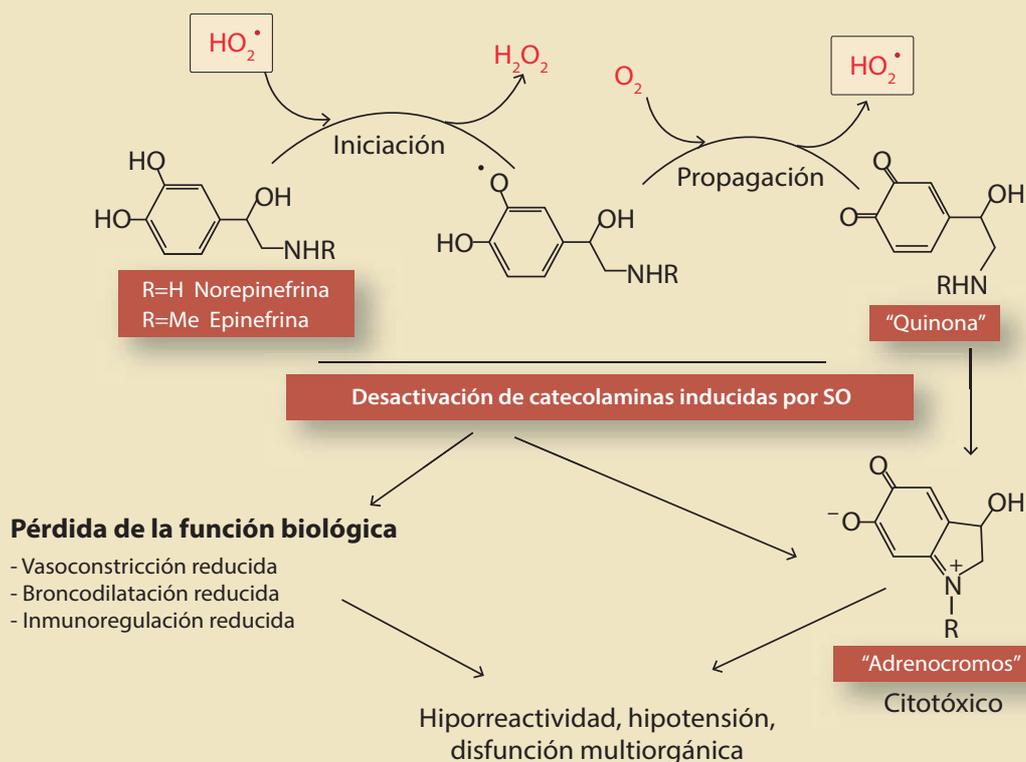
Figura 3. Durante la sepsis existe gran cantidad de efectos deletéreos, principalmente aquellos derivados del óxido nítrico.

reversible *in vitro* por la adición de albumina sérica, lo que significa que es debido a los ácidos grasos. La disfunción mitocondrial en choque séptico es reversible *in vivo*, demostrado en muestras subsecuentes tomadas en pacientes recuperados. Las mitocondrias aisladas de ratas con choque endotóxico o séptico demuestran un incremento en la formación de  $H_2O_2$  (desde 0.13 a 0.36 nmol  $H_2O_2$ /min/mg proteína y de 0.95 a 2.4 nmol  $H_2O_2$ /min/mg)<sup>26</sup>.

Un evento fisiopatológico en sepsis es la disfunción mitocondrial que se manifiesta por un incremento en los niveles de lactato correlacionado con mal pronóstico<sup>27</sup>. Cuando existe una hiporreacti-

vidad a las catecolaminas, se desarrolla choque séptico, con hipotensión grave y disfunción multiorgánica. Sin embargo, esta hiporreactividad es multifactorial, ya que el peroxinitrito interfiere con la habilidad de glutatión para reducir la hiporreactividad vascular y la disfunción endotelial<sup>28</sup>. Macarthur<sup>29</sup> evaluó la superóxido dismutasa (SOD) en animales, y demostró que si eliminan el superóxido, las catecolaminas encargadas de la vasoconstricción no son desactivadas (figura 3).

La xantina oxidasa se acumula cuando se disminuyen los niveles de ATP, debido a una disminución del aporte de  $O_2$  en sepsis<sup>30</sup>. Y se ha demostrado



**Figura 4.** Otro de los efectos de daño de los ERO durante la sepsis es la desactivación de las catecolaminas por especies reactivas de oxígeno.

disminución significativa de la sobrevida en pacientes con niveles más altos de xantina oxidasa<sup>31</sup>. La xantina oxidasa se ha estudiado para valorar el daño oxidante durante la sepsis y sus resultados en relación con algunos otros biomarcadores. Niveles mayores a 4 U/ mg de la proteína, más un APACHE II mayor a 20 incrementa la mortalidad específica desde 50 hasta 100%<sup>32</sup>.

El ON ha demostrado que juega un rol importante en la hipotensión durante el choque séptico, el daño hepático secundario condiciona producción de endotoxinas que disminuyen los niveles de los antioxidantes naturales (selenio y zinc). Clínicamente, los estudios han demostrado que suplementar a los pacientes con selenio puede disminuir la mortalidad<sup>33</sup>.

El ON se sintetiza en el endotelio por la óxido nítrico sintetasa (ONS). La producción fisiológica del óxido nítrico es de suma importancia para la

regulación de la presión sanguínea y la distribución del flujo. Existe clara evidencia científica de que la sobreproducción de ON inducida por la ONs puede contribuir a hipotensión, cardio-depresión e hiporreactividad vascular. Los lipopolisacáridos y las citocinas como el factor de necrosis tumoral, interleucina-1 e interferón gamma inducen la expresión de ONs en el endotelio, en el músculo liso, macrófagos y en las células parenquimatosas<sup>34</sup> (**figura 4**).

Además, existe un incremento en la producción de ERO como el óxido nítrico, aniones superóxidos, y los peroxinitritos. La sobreproducción de óxido nítrico promueve hiporreactividad e hipotensión secundario a la liberación de endotoxinas (los inhibidores de la sintasa de óxido nítrico como la aminoguanidina y la N- iminietil-L- lisina atenúan la hipotensión y no reducen la mortalidad asociada a choque séptico)<sup>35</sup>.

La sobre producción de superóxido tiene un papel fundamental en las secuelas del choque séptico. Primero, el superóxido es un mediador proinflamatorio. Algunas de las propiedades proinflamatorias incluyen el reclutamiento de neutrófilos a los sitios de mayor daño, formación de factores quimiotácticos, daño al DNA, iniciación de la peroxidación y liberación de citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral, interleucina 1, y la vía de activación del factor nuclear Beta. El peroxinitrito perpetúa el efecto proinflamatorio del superóxido, y también desactiva a la superóxido dismutasa<sup>36</sup>.

El peroxinitrito posee efectos proinflamatorios citotóxicos independientes que incluyen: la iniciación de la peroxidación lipídica, la inactivación de una gran cantidad de enzimas y la depleción indirecta de glutatión, además de causar un daño al ADN resultando en la activación de la enzima nuclear poli sintetasa, depleción de adenino dinucleótido (NAD), y de ATP lo que condiciona daño celular irreversible, situación demostrada en el choque séptico<sup>37</sup>.

Como elemento central de la red de mediadores inflamatorias durante el choque séptico, los superóxidos y/o el peroxinitrito contribuyen de manera significativa a la disfunción multiorgánica. Existen estudios experimentales que demuestran que la hiporreactividad de los vasos a norepinefrina exógena se debe a una desactivación de las mismas por el superóxido. La norepinefrina desactivada no es capaz de mantener la presión sanguínea<sup>38</sup>.

Estudios *in vitro* han demostrado que los antioxidantes naturales, como la cisteína, glutatión y el ácido ascórbico, son removedores del peroxinitrito e inhiben su capacidad oxidante. Existe una gran depleción del glutatión celular en las células endoteliales y las células del músculo liso después de la aplicación endógena o exógena de peroxinitrito. Estudios recientes demuestran que el glutatión endógeno tiene un papel importante en disminuir y controlar la hiporreactividad vascular y la disfunción endotelial inducida por peroxinitrito durante el choque asociado a endotoxinas. Algunos estudios demuestran que la depleción de glutatión endógeno incrementa los efectos citotóxicos del peróxido de hidrógeno y las ERO<sup>39</sup>.

En los enfermos graves, mantener el equilibrio pro-oxidante y antioxidante es crucial. Condiciones como sepsis, pancreatitis aguda, quemaduras graves, trauma, choque hemorrágico y cirugía mayor conllevan una respuesta inflamatoria sistémica. Diferentes escenarios clínicos comparten el proceso de la disfunción endotelial aguda, que favorece la inflamación, coagulación y un incremento en la permeabilidad capilar. Esto contribuye al edema pulmonar no cardiogénico, coagulación intravascular diseminada, isquemia. Además, la redistribución, la pérdida de líquidos y una ingesta inadecuada contribuyen a una disminución de los antioxidantes naturales en los pacientes.

Es bien conocido, desde la década de los setentas, que el superóxido interactúa con las catecolaminas (por lo que de alguna manera se consideran antioxidantes) convirtiéndolo en adrenocromos. Se considera que estos adrenocromos son mediadores específicos de citotoxicidad y daño celular. Por lo que se han utilizado miméticos de la superóxido dismutasa para mejorar la respuesta a los vasopresores durante un estado de choque séptico<sup>40</sup>.

#### TEORÍA METABÓLICA DE LA SEPSIS

Por décadas, el choque séptico se ha atribuido a una respuesta inmune sobreactivada. Sin embargo, la modulación inmune ha fallado en reducir la mortalidad, lo que pone en duda el papel causal de la respuesta inmune en el desarrollo del choque séptico. Una teoría postula que el choque séptico es el resultado de una acumulación generalizada de peróxido de hidrógeno, un tóxico para las células, generado como consecuencia del estado hipermetabólico que acompaña a la respuesta inmune<sup>6</sup>. El choque séptico causa una falla progresiva de los mecanismos vitales de la homeostasis, lo que resulta en inmunosupresión, coagulopatía y disfunción microvascular, manifestado clínicamente en hipotensión refractaria y disfunción orgánica múltiple.

La respuesta hipermetabólica que acompaña a la respuesta inflamatoria sistémica, exige mayores demandas sobre la reserva energética. Un elemento crucial que disminuye de manera temprana conforme progresa el choque séptico es el glutatión. El glutatión es el principal suplemento responsable de suministrar equivalentes reductores para neutralizar el peróxido de hidrógeno. Sin glutatión, el peróxido de hidrógeno puede elevarse a niveles tóxicos en los tejidos y en la sangre, lo que puede condicionar daño oxidativo grave a los diferentes órganos y la microvasculatura. La exposición continua al peróxido de hidrógeno puede resultar en la disfunción microvascular, fuga capilar y choque séptico. La evidencia científica que demuestra la estrecha relación entre la disfunción orgánica y los niveles elevados de peróxido de hidrógeno en pacientes con choque séptico va en incremento<sup>39</sup> (figura 5).

### ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Existe una gran cantidad de componentes derivados de todas estas reacciones que pueden ser considerados como marcadores de estrés oxidativo en sepsis. Así mismo, se han desarrollado diferentes técnicas para medirlos. Sin embargo, aún no estamos en la posibilidad para identificar un estándar de referencia para la evaluación del estrés oxidativo<sup>40</sup>. El método ideal para medir las especies reactivas de oxígeno es su concentración sérica, pero al ser moléculas lábiles e inestables se dificulta su determinación.

Los radicales libres son moléculas de vida media muy corta, solo es posible medirlos por medio de una resonancia paramagnética de electrones (RPE). La RPE se ha aplicado de manera efectiva en modelos animales, y aunque es difícil, no es imposible aplicarlo en humanos. A excepción del ascorbilo, radical libre presente en humanos sanos, las variaciones en la intensidad de la señal del RPE se han propuesto como un marcador de estrés oxidante. Sin embargo, aún no se han identificado ni los valores, ni las variaciones normales en la intensidad del RPE.

La producción global de oxidantes producida por fagocitos estimulados puede ser medida por

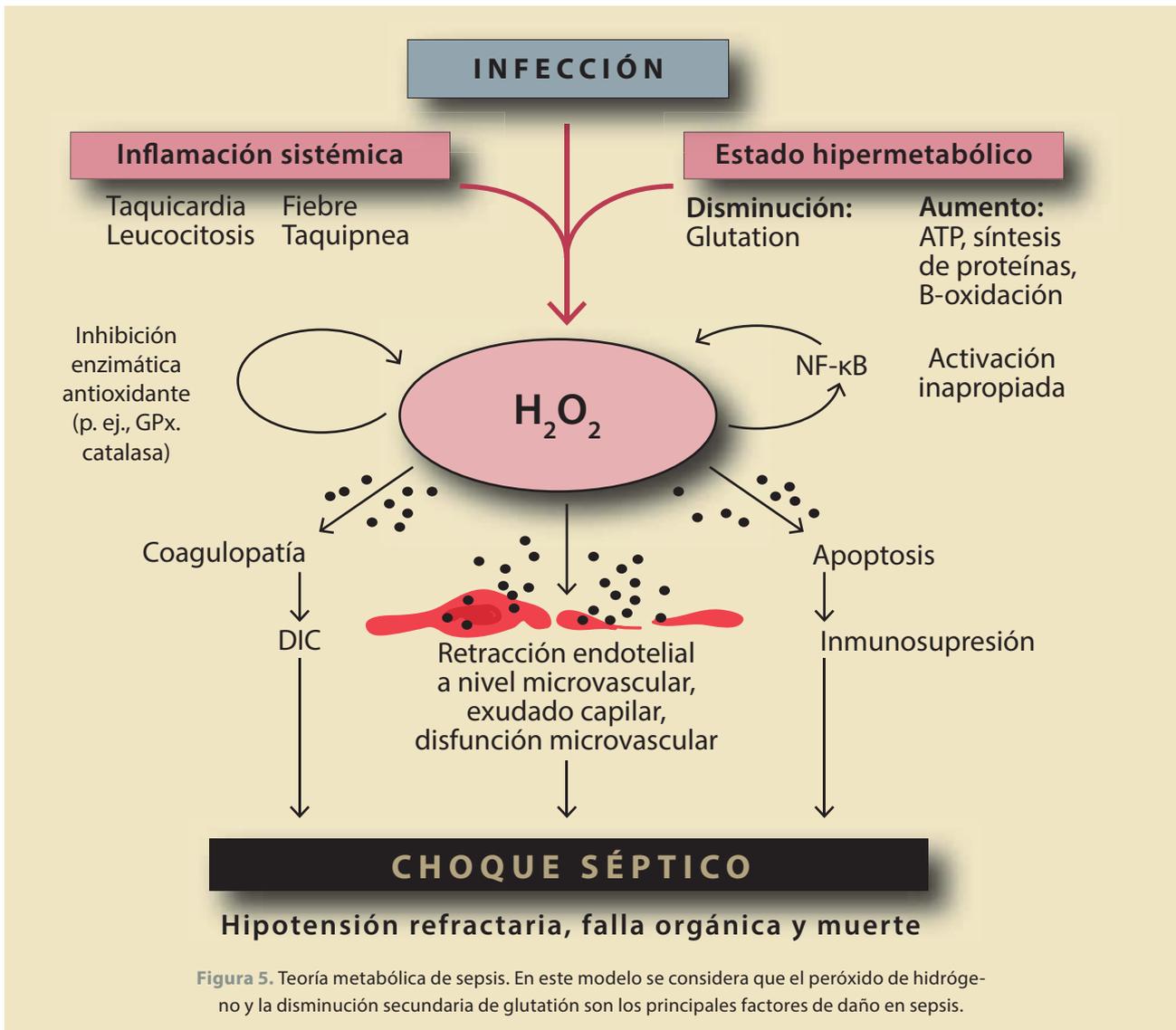
quimioluminiscencia en células recién aisladas, estimuladas *ex vivo*. Este método no permite una identificación clara de las ERO que se han producido. Se han aplicado muchos métodos indirectos para medir productos estables derivados de la actividad de las ERO en las biomoléculas: isoprostanos, hidroxinonenal, peróxidos lipídicos, proteínas nitradas y oxidadas, compuestos clorinados, glutatión oxidado y malondialdehído, el cual se detecta como reactantes de los ácidos tiobarbitúricos. Estas estrategias no son específicas para demostrar estrés oxidante y tienen muy alto riesgo de arrojar falsos reportes por artefactos<sup>40,41</sup>.

El tratamiento con inhibidores de la síntesis de ON, ha demostrado mejorar las variables hemodinámicas y la supervivencia en modelos animales de choque séptico. En humanos, la inhibición de la síntesis de ON, ha demostrado alterar las variables hemodinámicas en estudios a corto plazo; sin embargo, aún no se han demostrado los efectos de esta estrategia en estudios más prolongados<sup>40</sup>.

La inyección de lipopolisacáridos en un modelo experimental de sepsis, indujo hipotensión temprana e incremento en la expresión de ONs-2, lo que potencia la actividad de mieloperoxidasa y los metabolitos de ON en el músculo esquelético. En un modelo experimental de ligadura-punción del íleo terminal en ratas, se demostró que al presentar signos de disfunción orgánica múltiple se origina una pobre respuesta a vasoconstrictores y una mortalidad de alrededor del 75%. Sin embargo, si se ministra previamente 7-nitroindazol (inhibidor de la sintasa de óxido nítrico neuronal) se previenen estas alteraciones y reduce la mortalidad, a pesar de que la aplicación de 7-nitroindazol como antioxidante después de la ligadura, no tiene ningún efecto<sup>17</sup>.

### CONCLUSIONES

Durante los últimos años, existe un claro incremento en la cantidad de información que demuestra el papel de las especies reactivas de oxígeno con particular atención en el superóxido, peroxinitrito y óxido nítrico, en la fisiopatología del choque séptico. Por lo que es necesario comprender la formación y los mecanismos de señalización y transducción con el fin de modificar el curso de la



enfermedad y así poder desarrollar nuevos objetivos terapéuticos para mejorar la sobrevida de nuestros enfermos.

### CONFLICTO DE INTERESES

Sin conflicto de intereses por declarar por ninguno de los autores. ●

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schorr C, Zanotti S, Dellinger P. Severe sepsis and septic shock. Management and performance improvement. *Virulence*. 2014;5:190-99.
2. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD.

- Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cirugía y Cirujanos*. 2009; 77:301-8.
3. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2011;3:88-125.
4. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, Hayden DL, Hennessy L, Moore EE, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 2011;208:2581-90.
5. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin*. 2009;25(4):677-702.
6. Pravda J. Metabolic theory of septic shock. *World J Crit Care Med*. 2014;3:45-54.
7. Le Bras M, Clement MV, Pervaiz S, Brenner C. Reactive

- oxygen species and the mitochondrial signaling pathway of cell death. *Histol Histopathol.* 2005;20:205-20.
8. Apel K, Hirt H. Reactive Oxygen Species: Metabolism, Oxidative Stress, and Signal Transduction. *Annu Rev Plant Biol.* 2004;55:373-99.
  9. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry.* 2005;12:1161-208.
  10. Cadenas E, Sies H. The lag phase. *Free Radical Research.* 1998;28:601-9.
  11. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med.* 1991;91:14-22.
  12. Lambeth JD. Nox/Duox family of nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) oxidases. *Current Opinion in Hematology.* 2002;9:11-17.
  13. Antunes F, Cadenas E. Estimation of H<sup>2</sup>O<sup>2</sup> gradients across biomembranes. *FEBS Letters.* 2000;475:121-6.
  14. Pastor N, Weinstein H, Jamison E, Brenowitz M. A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence specific binding. *Journal of Molecular. Biology.* 2000;304:55-68.
  15. Leonard SS, Harris GK, Shi X. Metal induced oxidative stress and signal transduction. *Free Radical Biology and Medicine.* 2004;37:1921-42.
  16. Liochev SI, Fridovich I. The Haber-Weiss cycle—70 years later: An alternative view. *Redox Report.* 2002;7:55-7.
  17. Duma D, Fernandes D, Bonini MG, Stadler K, Mason RP, et al. NOS-1-derived NO is an essential triggering signal for the development of systemic inflammatory responses. *European Journal of Pharmacology.* 2011; 668:285-92.
  18. Cadenas E. Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors.* 1997;6:391-7.
  19. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol.* 2011;30:16-34.
  20. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454:428-35.
  21. Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky AS, Ignarro LJ, Napoli C. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic Biol Med.* 2006;40:398-406.
  22. Volk T, Kox WJ. Endothelium function in sepsis. *Inflamm Res* 2000; 49: 185-198.
  23. Bernal ME, Varon J, Acosta P, Montagnier L. Oxidative stress in critical care medicine. *Int J Clin Pract.* 2010; 64:1480-8.
  24. Shumer W, Gupta TK, Moss GS, Nyhus L. Effect of endotoxemia on liver cell mitochondria in man. *Ann Surg.* 1970; 171:875-82.
  25. Callahan LA, Stofan DA, Szweda LI, Nethery DE, Supinski GS. Free radicals alter maximal diaphragmatic mitochondrial oxygen consumption in endotoxin induced sepsis. *Free Radic Biol Med.* 2001;30:129-38.
  26. Boveris A, Alvarez S, Navarro A. The role of mitochondrial nitric oxide synthase in inflammation and septic shock. *Free Radic Biol Med.* 2002;33:1186-93.
  27. Svistunenko DA, Davies N, Brealey D, Singer M, Cooper CE. Mitochondrial dysfunction in patients with severe sepsis: an EPR interrogation of individual respiratory chain components. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1757:262-72.
  28. Salvemini D, Cuzzocrea S. Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Free Radic Biol Med.* 2002;33: 1173-85.
  29. Macarthur H, Westfall TC, Riley, Misko TP, Salvemini D. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97:9753-8.
  30. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31:1048-52.
  31. Luchtemberg MN, Petronilho F, Constantino L, Gelain DP, Andrades M, Ritter C, et al. Xanthine oxidase activity in patients with sepsis. *Clin Biochem* 2008;41:1186- 90.
  32. Kirkeboen KA, Strand OA. The Role of nitric oxide in sepsis- an overview. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:275-88.
  33. Parratt JR. Nitric oxide. A key mediator in sepsis and endotoxaemia. *J Physiol Pharmacol.* 1997;48:493-506.
  34. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev.* 2001;53:135-59.
  35. Szabo C. Nitric oxide, peroxynitrite and poly (ADP-Ribose) synthase: biochemistry and pathophysiological implications. En: Rubanyi GM (ed). *Pathophysiology and clinical application of nitric oxide.* Harwood, NJ: Academic Publishers; 1999. pp 69-98.
  36. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Me.* 20;1992:864-74.
  37. Phelps DT, Ferro TJ, Higgins PJ, Shankar R, Parker DM, Johnson A. TNF-alpha induces peroxynitrite-mediated depletion of lung endothelial glutathione via protein kinase C. *Am. J. Physiol.* 1995;269:L551-9.
  38. Bindoli A, Deebble DJ, Rigobello MP, Galzigna L. Direct and respiratory chain-mediated redox cycling of adrenochrome. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1016:349-56.
  39. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med.* 2009;30:1-12.
  40. Rahman I, Biswas SK. Noninvasive biomarkers of oxidative stress: reproducibility and methodological issues. *Redox Rep.* 2004;9:125-43.
  41. Salvemini D, Wang ZQ, Stern MK, Currie MG, Misko TB. Peroxynitrite decomposition catalysts: therapeutics for peroxynitrite-mediated pathology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:2659-63.

# **ESTRÉS OXIDATIVO Y ANTIOXIDANTES: Actualidades sobre los antioxidantes en los alimentos.**

**Autor: Luisa B. Lima Hernández.**

**Investigadora Titular del Centro Nacional de Medicina Natural y Tradicional.  
Profesora Adjunta de la Universidad de la Habana, Cuba**

## **Introducción:**

En los últimos años del siglo XX se generó una verdadera revolución en el campo de las investigaciones relacionadas con el estrés oxidativo, sobre todo debido a la relación que se cree existe entre éste y el envejecimiento. Aunque este enigma aun no ha podido ser descifrado debidamente, no es menos cierto que si han salido a la luz otra serie de resultados, que permiten establecer que la mayoría de las enfermedades crónicas están muy implicadas con el desequilibrio entre los fenómenos de oxidación y reducción del cuerpo humano.

El estrés oxidativo se puede definir como una perturbación del equilibrio entre prooxidantes y antioxidantes, con un desplazamiento a favor de los primeros, de modo tal que esta alteración da lugar a cambios en las biomoléculas y de hecho, a modificaciones funcionales en los lugares donde las mismas se encuentren en un momento dado.

Puede decirse entonces que el estrés oxidativo es, en esencia, el efecto adverso que se produce en la sangre y los tejidos de los seres vivos cuando existe un incremento de la degradación de sus biomoléculas causado por radicales libres de oxígeno. Dicha lesión oxidativa, cuando se produce en moléculas de gran importancia biológica como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, puede conducir a la muerte celular. A medida que aumentan nuestros conocimientos en el campo de los radicales libres, se pone en evidencia su gran implicación en los mecanismos patogénicos de muchas enfermedades, sobre todo en las de tipo crónico.

## **¿Qué son los radicales libres?**

Los radicales libres (RL) o más modernamente llamados especies reactivas de oxígeno(ERO) son átomos o moléculas que contienen uno o más electrones no apareados en el orbital más externo, lo que produce una gran reactividad en dicha estructura. De hecho esto da lugar a que estos RL intervengan con gran eficacia y rapidez en un sinnúmero de procesos bioquímicos a nivel celular. Su gran reactividad es al final de cuentas la causante de su toxicidad.

Normalmente las ERO no son más que metabolitos fisiológicos, pero en ciertas condiciones o estados propios de la actividad del hombre en relación con su medio, la producción de estos compuestos puede incrementarse en forma considerable, rompiéndose entonces el equilibrio que debe existir entre estos y sus rivales o contrapartes los antioxidantes corporales.

## **¿Dónde se producen?**

La mitocondria es el principal productor de las ERO, ya que la respiración celular se verifica específicamente a este nivel. Como se sabe el 90% del total del oxígeno inhalado se consume en la mitocondria y alrededor del 2 % del oxígeno reducido se transforma en el radical superóxido ( $O_2\cdot$ ).

Otra fuente de este radical son los fagocitos activados que producen el superóxido como mecanismo protector frente a agentes u organismos extraños.

Por otros mecanismos el superóxido se transforma en el radical hidroxilo( $OH\cdot$ ), que es aun más reactivo que el anterior.

Otro radical libre fisiológico es el óxido nítrico(NO·), que se produce en el endotelio vascular como factor relajante. Este puede transformarse en peróxido nítrico(ONOO) que contribuye en gran medida a lesiones de tipo oxidativo en múltiples enfermedades.

## **¿Cómo se forman y qué agentes los provocan?**

En reacciones bioquímicas de oxidación-reducción que ocurren en el metabolismo celular normal, muy influenciados por factores ambientales externos, tales como:

1) Los componentes del humo del cigarro, 2) Los contaminantes ambientales, 3) Las radiaciones Gamma, 4) La luz ultravioleta, 5) Compuestos tóxicos, 6) Dietas desbalanceadas o pobres, 7) Dietas hipercalóricas e hipergrasas, 8) Ejercicio o trabajo extenuante.

## **Mecanismos y defensas antioxidantes.**

Los efectos biológicos de las ERO son controlados en los seres vivos por una gama de mecanismos fisiológicos de defensa antioxidante, que involucran a un complejo grupo de procesos, todos encaminados a evitar el exceso de oxidación a nivel celular, que es en definitiva, el que causa los trastornos. Con el paso del tiempo el proceso se hace crónico y se produce entonces el deterioro de los tejidos, los órganos y luego del organismo completo, con lo que deviene la enfermedad.

A la larga lo que los seres vivos necesitan es mantener un equilibrio interno correcto entre el nivel de ERO y el de antioxidantes, siendo la enfermedad el resultado final del desajuste o del desequilibrio.

Existen diversos sistemas de defensa que participan directamente, para en todo momento tratar de lograr el equilibrio antes mencionado. Dichos sistemas son: enzimas antioxidantes, enzimas que eliminan Y/o separan las moléculas que han sido oxidadas y sustancias antioxidantes específicas.

El principal sistema enzimático de defensa antioxidante está compuesto por cuatro enzimas: superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y catalasa.

En el presente informe nos ocuparemos solamente de algunas de los compuestos antioxidantes presentes en los alimentos que normalmente ingerimos en la dieta diaria.

## **¿Que son los antioxidantes?**

Son sustancias que cuando están presentes retardan o inhiben la oxidación de sustratos susceptibles al ataque de las ERO.

Los agentes antioxidantes exógenos son aquellos que se ingieren a través de la alimentación y desde el punto de vista práctico son los más importantes de todos, ya que son los únicos que pueden ser introducidos al organismo de forma voluntaria por cada persona, en función de sus conocimientos sobre el tema, la disponibilidad de alimentos en un momento dado y la voluntad e interés que tenga de consumir una dieta saludable.

Las concentraciones de antioxidantes que presente la alimentación de cada individuo dependerá en gran medida de cuan balanceada y correcta sea la misma, así como de

la forma como se prepare y el nivel de nutrimentos que contenga al momento de ser ingerida.

## **Los antioxidantes en los alimentos: Dónde encontrarlos y cómo conservarlos**

**Los antioxidantes más importantes son:**

La Vitamina C

Los Beta-carotenos

La Vitamina E

El selenio, el cobre, el cinc y el manganeso juegan también un papel muy importante al formar parte de metalo enzimas imprescindibles en el sistema redox del organismo. El selenio forma parte de la glutathion peroxidasa, y los restantes elementos minerales están involucrados con el centro catalítico de la familia de las superoxido dismutasas, todas ellas vitales dentro del sistema metabólico como agentes antioxidantes por excelencia.

### **La Vitamina C**

Esta vitamina es el principal agente antioxidante en los medios acuosos del organismo. Se considera la Vitamina Estrella. Según algunos autores es el compuesto más genial de la naturaleza, siendo capaz de intervenir con suma eficiencia en más de 300 procesos en nuestro organismo.

Es una molécula muy pequeña, que se absorbe muy fácilmente y que está presta a oxidarse con gran rapidez, ya que su potencial de oxidación reducción así se lo permite, evitando de este modo que en su presencia, se oxiden otros compuestos. De ahí su gran valor como agente antioxidante. Desafortunadamente, al igual que otras vitaminas hidrosolubles no se acumula en ningún órgano ni medio corporal, por lo que se elimina rápidamente. Esto hace que deba ingerirse con mucha frecuencia, ya que no es posible almacenarla.

### **Funciones principales de la Vitamina C.**

Tiene 2 acciones básicas en el organismo: En el sistema inmunológico y en el sistema nervioso, aunque participa en un sinnúmero de eventos en todo el cuerpo. De este modo refuerza y tonifica las paredes arteriales, participa en la síntesis de carnitina, compuesto vital para la oxidación de los lípidos, de ahí su importancia para combatir la obesidad, así como en la síntesis de colágeno. Coadyuva además al mejor aprovechamiento de otras vitaminas y minerales como el ácido fólico y el hierro.

### **Mejor manera de adquirirla y conservarla.**

La vitamina C se elimina muy rápido y con mucha facilidad de los medios acuosos del organismo, mientras que los niveles en sangre no rebasan ciertos límites, por tanto hay que ingerirla espaciada al menos 4 veces por día.

Es muy importante saber que si se consume una dosis alta de una sola vez (dosis única) se elimina rápido y a las pocas horas ya no estará abundante en el cuerpo. Esto es aplicable a los alimentos y también a los suplementos que se toman en tabletas.

Los requerimientos nutricionales diarios son entre 50 y 70 mg. Las dosis preventivas para evitar enfermedades debidas al estrés oxidativo son de 200 mg o más.

## FUENTES DE VITAMINA C

(mg en 100 g del alimento)

Guayaba	400-500
Naranja, toronja	30 - 50
Piña, papaya, col, tomate	25-30
Espinacas, repollos, chiles	18-25
Papa	15-20
Manzanas	8-10

Todos estos alimentos deben comerse preferentemente:  
CRUDOS, FRESCOS, SIN PICAR MUCHO, VARIAS VECES AL DIA

## Beta-carotenos y otros Carotenoides.

Existen en el reino vegetal para defender a las plantas del exceso de radicales libres y de los procesos de oxidación exagerados.

Son muy útiles para prevenir el cáncer y las enfermedades cardiovasculares

Deben comerse espaciados. Se ha comprobado que es mucho mejor comer estos nutrientes en 3 raciones diarias, que todo de una vez. El nivel en sangre es 3 veces más alto si se distribuyen adecuadamente durante todo el día.

Se dañan poco por el calor, pero no deben cocerse en exceso.

Requerimientos diarios: 5000 U.I.

## FUENTES DE BETA-CAROTENOS

	U.I. en 100 g (como Vit. A)
Zanahoria	9500
Espinaca	7800
Calabaza	7100
Papaya	3500
Berza, brócoli	3000
Aguacate	900
Chiles, pimientos	3000

Es muy importante que se consuman conjuntamente con grasas, preferentemente vegetales, ya que la absorción varía entre 10 y 90 % en función de la ausencia o la presencia de grasa en el bolo alimenticio. Esto es debido a que los carotenos en general son solubles en grasa, mientras que no se disuelven en los medios acuosos, hecho que afecta seriamente el paso de los mismos a través de la membrana intestinal.

## VITAMINA E

Es el antioxidante por excelencia de los medios lipídicos del organismo. Su acción se verifica fundamentalmente a nivel de las membranas celulares, las que como se sabe están constituidas fundamentalmente por compuestos de carácter graso.

Se encuentra presente en los aceites vegetales como antioxidante natural de las semillas, para evitar procesos de oxidación indeseables en las mismas.

Se recomienda ingerir entre 100 y 200 mg al día para cubrir las necesidades nutricionales y además prevenir el stress oxidativo. Los requerimientos nutricionales son entre 10 y 20 mg solamente.

## FUENTES DE VITAMINA E

	mg de vit E en 100g del alimento
Aceite de girasol	75
Aceite de soya	68
Aceite de oliva	30
Almendras	29
Maní	19
Mantequilla	3
Huevos	1
Leche entera	0.1

Es de notar que sólo los alimentos de origen vegetal son las fuentes de esta vitamina, mientras que en los de origen animal apenas está presente, o sea que si su dieta no presenta alimentos vegetales abundantes, difícilmente podrá cubrir los requerimientos de esta importante vitamina.

## Algunas consideraciones finales

Los seres humanos tenemos características de animales herbívoros por nuestros dientes, por el largo del tubo digestivo y también porque a diferencia de los carnívoros padecemos de arteriosclerosis.

Por todo ello debemos ingerir la mayor cantidad posible de frutas y vegetales, que están llenos no sólo de estos antioxidantes que ya mencionamos anteriormente, sino de una gran cantidad de otros nutrientes y compuestos que nos preservan la salud y evitan además que nos pongamos obesos.

Actualmente se recomienda incluir entre 5 y 7 raciones de estos alimentos al día, entendiéndose por ración una fruta mediana como una naranja o una manzana y en el caso de las vegetales un tomate o medio pepino mediano. En cuanto a los productos de origen animal debemos ingerir carnes y grasas animales con mucha moderación, sin exageraciones que sólo nos conducen a enfermarnos del corazón, de gota, de cáncer o de artritis.

Es importante además comer guiados por el centro del hambre y no por los instintos de la gula y el placer, cosa muy en boga en estos últimos tiempos. Por tanto sería muy útil

que usemos nuestra inteligencia para darnos cuenta de que hay que comer para vivir y no vivir para comer.

Es muy necesario además hacer actividad física cotidianamente que, como se sabe, mejora no solo el cuerpo sino el espíritu, pues libera estrés emocional y también el de tipo oxidativo. No obstante nunca debe llegar al agotamiento pues esto resulta igualmente dañino.

Sepa por otro lado que si hace todo lo anterior y disfruta otras bondades y placeres que nos oferta la vida como son mantener buenas relaciones sociales y familiares, así como dar y recibir amor, seremos entonces:

Unos herbívoros inteligentes que comeremos carne algunas veces, nunca estaremos obesos, gozaremos de salud y viviremos muchos años con calidad de vida y llenos de alegría

## **Bibliografía.**

1. Alessandrini González, R. Nutrición, Estrés Oxidativo y Envejecimiento. Avances Médicos de Cuba, Centro Internacional de Restauración Neurológica, C. Habana, Cuba, p38-41, 2000
2. Turnes, J. Fuentes intracelulares de especies oxidantes en condiciones normales y patológicas. Antioxidantes y calidad de vida. 1994, 1: 16-19
3. Stephens NG et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease : Cambridge Heart Antioxidant Study(CHAOs). Lancet 1996; 347: 781-786
4. Pressman, AH and Sheila Buff. Vitaminas y minerales. Editorial Pearson Education, Mexico, 2000
5. Lima, LB. Curso de Postgrado de Temas Actuales de Nutrición y Alimentación, Facultad de Medicina "Enrique Cabrera", Ciudad de la Habana, Cuba, junio 2002
6. Sin, C ; Lima, LB ;Blanco, O. Rehabilitación ambulatoria, Experiencia de un año de trabajo. Cardiología Intercontinental, 2001, 10:1, 27-32
7. Los antioxidantes y los flavonoides. DIETAWEB.HTM 23/05/02