

# ¿Es cierto que las elevadas dosis de vitamina E incrementan el riesgo de mortalidad?

**Josep A. Tur  
Antoni Pons**

Grupo de  
Investigación en  
Nutrición Comunitaria  
y Estrés Oxidativo  
Instituto de  
Investigación en  
Ciencias de la Salud  
(IUNICS)  
Universitat de les  
Illes Balears  
Palma de Mallorca

## Resumen

Un metaanálisis publicado recientemente concluía que la suplementación a dosis altas de vitamina E podría aumentar la mortalidad por todas las causas. La lectura crítica de este artículo pone en evidencia la necesidad de aplicar criterios de inclusión y de exclusión rigurosos a la hora de seleccionar los estudios que se incorporan en un metaanálisis, en cuanto a tipo de pacientes, forma de suplementación, dosis administradas, periodo de seguimiento y resultado analizado.

Una lectura superficial del mencionado metaanálisis puede llevar a conclusiones alarmistas, tal vez no suficientemente justificadas.

**Palabras clave:** Vitamina E. Suplementación. Mortalidad. Ingesta diaria recomendada.

## Summary

A meta-analysis on high dose supplementation with vitamin E recently published concluded that could be associated with increased mortality by all causes. A critical reading of the paper highlights the need for clearly defined criteria for inclusion and exclusion when selecting trials to be included in a metaanalysis. These should apply to the type of patients, kind of supplement used, dosis, duration of follow-up and end-point used for analysis. A fast reading of the above mentioned essay could lead to alarming conclusions, for which, maybe, there is not consistent evidence.

**Key words:** Vitamin E. Supplementation. Mortality. Recommended dietary intakes.

En el primer número del mes de enero de 2005, la prestigiosa revista médica *Annals of Internal Medicine* publicaba un meta-análisis sobre los posibles riesgos asociados con la suplementación a altas dosis de vitamina E. Miller y sus colaboradores, autores de este trabajo, sugerían que la suplementación con vitamina E a dosis elevadas podría aumentar la mortalidad por todas las causas<sup>1</sup>.

Se trata de un trabajo de análisis estadístico (meta-análisis) de la relación dosis-respuesta entre la

suplementación de vitamina E y la mortalidad total (por todas las causas) en la población suplementada. El estudio analizó 19 ensayos clínicos diferentes, en los cuales se suministró vitamina E, realizados por otros tantos investigadores y publicados entre 1966 y 2004. Los autores del trabajo recolectaron los datos previamente publicados y, tras reunirlos, los trataron estadísticamente. La conclusión global del estudio es que las dosis iguales o superiores a 400 UI de vitamina E por día, en tratamientos iguales o superiores a 1 año pueden incrementar la mortalidad total. Asimismo, el trabajo indica sus limitaciones. De los estudios analizados, tan sólo unos pocos han aplicado dichas dosis y siempre los estudios se han realizado en enfermos crónicos. Los mismos autores afirman que sus resultados no son, por tanto, extrapolables a los adultos sanos y es difícil estimar el límite a partir del cual aumenta el riesgo de mortalidad.

Al analizar este estudio, debe tenerse en cuenta que no se trata de un trabajo clínico, ni experimental. Se trata de un meta-análisis. Es decir, es la aplicación de una técnica estadística que combina resultados de trabajos anteriores, con la finalidad de incrementar la potencia estadística al aumentar el número de individuos o de datos. No obstante, para poder combinar estudios diferentes, éstos deberían haberse realizado sobre poblaciones similares y según un diseño experimental muy similar entre sí.

No parece haberse hecho así en el trabajo que nos ocupa. Por ejemplo, se han reunido trabajos que han durado de 1 a 8 años, con dosis de 16,5 UI/día a 2000 UI/día de vitamina E. La vitamina E se ha administrado sola o formando parte de un complejo polivitamínico (recordemos que 1000 mg de vitamina E equivalen a 1100 UI de vitamina E sintética o 1500 UI de vitamina E natural). Además, cuando en los estudios originales se utilizaron dos dosis distintas de vitamina E, los autores del meta-análisis utilizaron el valor medio de las mismas, lo cual ya supone una modificación de los resultados.

Correspondencia:  
Josep A. Tur  
Instituto  
de Investigación en Ciencias  
de la Salud (IUNICS)  
Universitat  
de les Illes Balears  
Edificio Guillem Colom  
Campus, 07122  
Palma de Mallorca  
E-mail: pep.tur@uib.es

Una cuestión importante reside en el hecho de que la mayor parte de las muertes han sucedido en dos estudios en los cuales la vitamina E se ha administrado con el  $\beta$ -caroteno, conocido por su asociación demostrada clínicamente con un incremento del riesgo de mortalidad, principalmente al darse la asociación entre elevadas dosis de  $\beta$ -caroteno e historias de fumadores severos y cáncer de pulmón<sup>2,3</sup>. Los autores del meta-análisis comentan, en relación a este hecho que, ya que estos dos estudios se hicieron en Europa y aquí no es habitual el uso de  $\beta$ -caroteno o de vitamina A, no es probable que el aumento en el riesgo de mortalidad se deba al  $\beta$ -caroteno o a la vitamina A (sic).

Otro aspecto a considerar en este estudio es que se han tenido en cuenta todas las muertes, por cualquier causa. Si se busca la posible relación causal con la ingesta de una determinada dosis de vitamina E ¿no deberían haberse considerado tan sólo aquellas muertes relacionadas con dicha ingesta? Es decir, que no se han descartado las muertes por causas no relacionadas, por ejemplo, accidentes de tráfico, traumatismos, etc.

Por tanto, el diseño del trabajo presenta importantes lagunas, que invalidan los resultados obtenidos.

## ¿Cuál es la dosis segura de vitamina E?

Al clasificar los trabajos analizados en función de la dosis de vitamina E utilizada, los autores del meta-análisis encontraron que dosis bajas de vitamina E disminuían ligeramente la mortalidad, en tanto que dosis altas de vitamina E (400 UI o superiores) la incrementaban someramente.

En cuanto al riesgo realmente atribuible a la suplementación con vitamina E, puede observarse que éste es en verdad muy bajo. Si el riesgo de mortalidad en el grupo placebo es del 11,64% y el riesgo de mortalidad en el grupo suplementado con vitamina E es del 12,12%, entonces el incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa atribuible a la vitamina E es del 0,48%, siempre y cuando se tenga en cuenta la dosis de 400 UI/día. Pero cuando se agregan, además, dos estudios<sup>4,5</sup> que utilizan una dosis de 330 UI/día (citados en el meta-análisis), entonces el incremento de la mortalidad por cualquier causa atribuible a la vitamina E disminuye hasta el 0,23%.

Además, la dosis de referencia (400 UI/día de vitamina E), que aplican los autores del meta-análisis para asignar el riesgo de mortalidad, es la mediana

obtenida entre la dosis mínima (16.5 UI/día de vitamina E) y máxima (2000 UI/día de vitamina E) utilizadas en los trabajos anteriores. Es evidente que éste es un cálculo muy subjetivo.

Recordemos que la mayoría de los estudios analizados que han utilizado dosis elevadas de vitamina E lo han hecho sobre población que sufría diversas enfermedades. Además, este estudio tan sólo ha considerado trabajos de más de un año de duración y que hayan presentado al menos 10 muertes por cualquier causa; en cambio, no ha considerado investigaciones de suplementación con vitamina E en los que no haya habido defunciones.

No es menos cierto que un gran número de trabajos científicos afirman que la suplementación con vitamina E puede disminuir los efectos de algunas enfermedades o tiene un efecto preventivo en otras. Por ejemplo, un estudio clínico<sup>6</sup> demostró que la administración de 400 UI/día de vitamina E durante 4,5 años en personas con insuficiencia renal ligera o moderada y elevado riesgo cardiovascular no modificaba la prevalencia de infarto de miocardio ni el número de muertes atribuidas a dicha causa; en otra investigación en pacientes afectados de insuficiencia renal total<sup>7</sup> se demostró que la administración de 800 UI de vitamina E reducía en un 54% el riesgo de infarto y de muerte por cardiopatía. Recientemente, también se demostró que, si bien la vitamina E tiene un efecto preventivo de las cardiopatías, no parece tener ningún papel decisivo en la génesis de la fase aguda del infarto de miocardio<sup>8</sup>. A pesar de esto, el estudio de meta-análisis afirma que dosis elevadas de vitamina E puede resultar perjudicial.

Llegados a este punto ¿cuál es la dosis segura de vitamina E?

El Instituto de Medicina de Estados Unidos<sup>9,10</sup> ha concluido que la suplementación con vitamina E es segura hasta a 1000 mg por día (equivalente a 1000 UI si la vitamina E es sintética y 1500 UI si es natural).

El Comité Científico de la Alimentación de la Unión Europea<sup>11</sup> ha cifrado los niveles seguros en 800 mg por día (800 UI de vitamina E sintética o 1200 UI si es natural). Si se tiene en cuenta que la Ingesta Diaria Recomendada (IDR) de vitamina E diaria es de 15 mg (entre 15 y 22.5 UI, dependiendo de la forma química sintética o natural), ya puede imaginarse cuán lejos nos hallamos de los límites máximos seguros. Dos alimentos ricos en vitamina E, el aceite de oliva y la almendra contienen, respectivamente, 5,1 mg de vitamina E por 100 g de aceite y 20 mg de vitamina E por 100 g de almendra. La

mayoría de los complejos polivitamínicos que se dispensan en las farmacias contienen entre 15 y 60 UI de vitamina E. Aunque se ingiriesen tres cápsulas diarias de la dosis más elevada, no se alcanzaría ni la cuarta parte de los límites máximos seguros.

### ¿Qué debemos recomendar, deben tomarse suplementos vitamínicos o no?

Nuestra experiencia nos indica que suplementar la dieta de aquellas personas que realizan grandes esfuerzos, como es el caso de los deportistas maratonianos, con 90 UI/día de vitamina E y 152 mg/día de vitamina C durante 30 días disminuye la destrucción de las membranas de sus eritrocitos. Además, se incrementan sus defensas antioxidantes y su capacidad de defensa inmunitaria, puesto que sus linfocitos y neutrófilos son más potentes y activos<sup>12</sup>. Este efecto de la vitamina E, también hemos podido observarlo al suplementar con vitamina C y E a personas que practican otros tipos de deporte de competición, como submarinistas<sup>13</sup> y duatletas<sup>14-16</sup>. Y es de sobra conocido que aumentar las defensas antioxidantes incrementa la longevidad<sup>17,18</sup>.

El mejor consejo que podríamos dar sería que las personas consumiesen una dieta equilibrada, en la que estuvieran todos los alimentos sin excepción, con raciones razonables, pero según una dieta típicamente mediterránea; es decir, que la base de la dieta fuesen los vegetales, las frutas, las legumbres, los frutos secos, el aceite de oliva y el vino; en menor proporción el pescado, los huevos y los lácteos; y aún en menor proporción la carne, los embutidos y los dulces. Con una dieta de tales características no sería necesario suplementar la dieta con complejos vitamínicos.

No obstante, recordemos que tanto en España<sup>19</sup> en general, como en las Islas Baleares<sup>20,21</sup> en particular, se registra un déficit de vitamina E, ya que la dieta seguida tan sólo cubre el 76% de las IDR en hombres y el 69% en mujeres.

Para los casos de déficits concretos de vitamina E o de necesidades concretas (por ejemplo, realizar un esfuerzo importante o tras una patología determinada), sí es aconsejable tomar suplementos vitamínicos y mejor hacerlo en forma de alimentos funcionales, puesto que la forma natural será la predominante y, por tanto, será más asimilable y utilizable, como ya se ha demostrado<sup>22</sup>. En cualquier caso, siempre

deberá solicitarse previamente la opinión de un profesional sanitario.

### Bibliografía

1. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Int Med* 2005;142(1):37-46.
2. The Alpha-Tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
3. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, *et al.* Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-5.
4. GISSI (Gruppo Italiano per la 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.
5. De Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.
6. Mann JF, Lonn EM, Yi Q, Gerstein HC, Hoogwerf BJ, Pogue J, Bosch J, Dagenais GR, Yusuf S. HOPE Investigators. Effects of vitamin E on cardiovascular outcomes in people with mild-to-moderate renal insufficiency: results of the HOPE (Heart Outcome Prevention) Study. *Kidney Int* 2004;65(4):1375-80.
7. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular disease in Endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356(9237):1213-8.
8. Muzakova V, Vojtisek P, Meloun M, Vankova R, Rousar T, Cervinkova Z. Antioxidant vitamin levels do not exhibit negative correlation with the extent of acute myocardial infarction. *Physiol Res* 2005 Feb 16.
9. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington DC: *National Academy Press* 2000.
10. Mosen ER. Dietary reference intakes for antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. *J Am Diet Assoc* 2000;1000:637-40.
11. Scientific Committee for Food of the European Community. Nutrients and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food, 31st series (Commission of the European

- Communities, Directorate General Industry, Luxembourg), 1993.
12. Cases N, Aguiló A, Tauler P, Sureda A, Llompert I, Pons A, Tur JA. Differential response of plasma and immune cell's vitamin E levels to physical activity and antioxidant vitamin supplementation. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:781-8.
  13. Sureda A, Batle JM, Tauler P, Aguiló A, Cases N, Tur JA, Pons A. Hypoxia/reoxygenation and vitamin C intake influence NO synthesis and antioxidant defenses of neutrophils. *Free Rad Biol Med* 2004;37:1744-55.
  14. Tauler P, Aguiló A, Fuentespina E, Tur JA, Pons A. Diet supplementation with vitamin E, vitamin C and  $\beta$ -carotene cocktail enhances basal neutrophil antioxidant enzymes in athletes. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 2002;443:791-7.
  15. Tauler P, Aguiló A, Gimeno I, Fuentespina E, Tur JA, Pons A. Influence of vitamin C diet supplementation on endogenous antioxidant defences during exhaustive exercise. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 2003;446:658-64.
  16. Tauler P, Aguiló A, Gimeno I, Noguera A, Agustí A, Tur JA, Pons A. Differential response of lymphocytes and neutrophils to high intensity physical activity and to vitamin C diet supplementation. *Free Rad Res* 2003;37:931-8.
  17. Trichopoulou A, Vasilopoulou E. Mediterranean diet and longevity. *Brit J Nutr* 2000;84 (suppl. 2):S205-S209.
  18. Trichopoulou A, Costacou T, Christina B, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:599-2608.
  19. Aranceta J, Serra-Majem LI, Pérez-Rodrigo C, Llopis J, Mataix J, Ribas L, Tójo R, Tur JA. Vitamins in Spanish food patterns: the eVe Study. *Public Health Nutr* 2001;4:1317-23.
  20. Tur JA. Estudio Nutricional de las Islas Baleares (ENIB, 1999-2000). *Revista de Ciència* 2002;27-30.
  21. Tur JA, Serra-Majem LI, Romaguera D, Pons A. Does the diet of the Balearic Population, a Mediterranean type diet, still provide adequate antioxidant nutrient intakes? *Eur J Nutr* 2004;(DOI:10.1007/s00394-004-0512-0).
  22. Tur JA, Sureda A, Pons A. Blood cells as functional markers of antioxidant vitamin status. *Brit J Nutr in the press* 2005.

