

REVISTA MEDICA

de Risaralda

Órgano de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira



Revista Médica de Risaralda
Vol 15 No 2 Noviembre de 2009
www.utp.edu.co
e mail: revistamedica@utp.edu.co



Imagen portada:
Studies of Embryos by Leonardo da Vinci
 (Pen over red chalk 1510-1513). Photography by Luc Viatour
http://en.wikipedia.org/wiki/File:Da_Vinci_Studies_of_Embryos_Luc_Viatour.jpg

Comité asesor del presente número:

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| • Héctor Arteaga Pacheco | Nutrición |
| • Rafael Alarcón Velandia | Psicogeriatría |
| • Carmen Luisa Betancourt | Epidemiología |
| • Diego Alejandro Rincón H | Epidemiología |
| • Norman Jairo Pachón | Desarrollo Humano |
| • Bernardo Uribe García | Neurología Clínica |
| • Johnny Gutiérrez Silva | Medicina Interna. Cardiología |
| • Oscar Alonso Pinzón Duque | Medicina General |
| • Carlos Danilo Zapata | Actividad física y Salud |
| • Néstor Javier Velásquez Bonilla | Salud Ocupacional |

La revista Médica de Risaralda es una publicación de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira.

www.utp.edu.co e-mail: revistamedica@utp.edu.co

Indexada por Colciencias en categoría C para la vigencia 2009-2010

© 2009 Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. Derechos Reservados.

Edición 700 ejemplares

**ÓRGANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
 UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA**

Rector UTP
 LUIS ENRIQUE ARANGO J.

Vicerrector Académico
 JOSE GERMÁN LÓPEZ Q.

Vicerrector Administrativo
 FERNANDO NOREÑA J.

Vicerrector de Investigaciones,
 Innovación y Extensión
 SAMUEL OSPINA MARÍN

Decano Facultad de Ciencias de la Salud
 SAMUEL EDUARDO TRUJILLO

Director
 JOSÉ CARLOS GIRALDO T, Mg

COMITÉ EDITORIAL

JUAN CARLOS ARANGO LASPRILLA, PhD
 (Universidad de New Jersey)

ROBERT WILKINS, PhD
 (Universidad de Oxford).

JORGE ENRIQUE GÓMEZ MARÍN, PhD
 (Universidad del Quindío)

MARÍA ELENA SÁNCHEZ, PhD
 (Universidad del Valle)

JULIO CÉSAR SÁNCHEZ NARANJO, PhD
 (Universidad Tecnológica de Pereira).

COMITÉ CIENTÍFICO

JUAN CARLOS ARANGO LASPRILLA
 (PhD en Neurociología)

ROBERT WILKINS
 (PhD en Fisiología)

DIANA PARRA PÉREZ

JUAN CARLOS SEPÚLVEDA
 (PhD en Inmunología)

PATRICIA GRANADA ECHEVERRY
 (PhD en Ciencias Sociales, Niñez y Juventud)

JOSÉ WILLIAM MARTÍNEZ
 (PhD en Epidemiología)

Diseño, Diagramación:
 Universidad Tecnológica de Pereira
 Centro de Recursos Informáticos y Educativos
 Sección diseño
 diseno@utp.edu.co

Trabajos originales

Validación del proceso de autoclavado de residuos hospitalarios contaminados en el laboratorio con *pseudomonas aeruginosa* y *bacillus stearothermophilus* 5
Eduardo Javid Corpas Iguarán, Adolfo León Sánchez Calderón

Riesgo cardiovascular en conductores de servicio público intermunicipal, 200813
Jhon Fredy Hinestroza Castañeda, José Carlos Giraldo Trujillo

Conocimientos, actitudes y prácticas sobre espacios libres de humo en un colegio de Pereira, 200927
Patricia Granada Echeverry, Johana Soto Botero, Carlos Eduardo Rivera Molano

Actitudes y prácticas frente a la dieta saludable en un colegio de Pereira, 200933
Patricia Granada Echeverry, Alejandra Baena Usuga

Artículos de Reflexión y de Revisión

Controversias sobre el uso de micronutrientes.....43
Héctor Jairo Umaña Giraldo, Mauricio Andrés Quintero Betancur, Luz Adriana Rivera García, Carlos Andrés Gómez Merchán, Jhonatan Cristian Bedoya Grisales

La virtualización de los semilleros como alternativa de complementariedad53
Eduardo Javid Corpas Iguarán

Reporte de caso

Neurocisticercosis: presentación de un caso61
Francisco Rosero Solarte, Claudio Aguirre Castañeda, Dora Luisa Orjuela Zuluaga, Marcela Rosero Solarte

Instrucciones para presentación de manuscritos..... 67

Instrucciones para presentación de bibliografías..... 68

Controversias sobre el uso de micronutrientes

Héctor Jairo Umaña Giraldo

Médico Internista. Docente Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira

Mauricio Andrés Quintero Betancur

Médico Interno. Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira.

Luz Adriana Rivera García

Médico Interno. Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira.

Carlos Andrés Gómez Merchán

Médico Interno. Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira.

Jhonatan Cristian Bedoya Grisales

Médico Interno. Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira.

Resumen

Las vitaminas son sustancias orgánicas imprescindibles en los procesos metabólicos de los seres vivos. Funcionan como precursoras de coenzimas que regulan las reacciones químicas en el interior de la célula. Desde hace aproximadamente quince años el consumo de estos productos se ha convertido en una práctica habitual por parte de la población general y es sumamente frecuente durante la consulta médica enfrentarse a la solicitud de vitaminas por parte de los pacientes quienes consideran dichos productos benéficos para su salud y libres de efectos deletéreos.

Palabras clave: vitamina A, ácido ascórbico, vitamina E, vitamina D, ácido fólico, zinc, selenio.

Recibido para publicación: 11-06-2009

Aceptado para publicación: 28-08-2009

Introducción

Funk en 1911 fue el primero en proponer la palabra vitamina, que viene de las raíces latinas "vit" e "ina", que significa amina vital, para designar una sustancia nueva que él creyó haber descubierto (1). Las vitaminas son sustancias orgánicas imprescindibles en los procesos metabólicos de los seres vivos. No aportan energía, pero permiten la asimilación de los nutrientes (1).

El interés de la población general por el consumo de suplementos vitamínicos es enorme, dado el beneficio hipotético que se le atribuye a estos productos, su consumo es una práctica importada de los Estados Unidos, donde se consume masivamente desde hace 15 años. En este país cerca del 30% de la población general y el 63% de los individuos mayores de 60 años, consume suplementos vitamínicos (2).

A pesar de la alta disponibilidad, publicidad y consumo de estos suplementos, existe poca regulación por parte los organismos competentes sobre su calidad y mercadeo. Es indispensable para el médico conocer las verdaderas indicaciones, utilidad y efectos adversos de estas sustancias, tener una mirada crítica y objetiva dejando a un lado la sensación de inocuidad que ellas brindan.

Algunos autores sugieren que los suplementos antioxidantes se deben considerar medicamentos y se deben evaluar exhaustivamente antes de su comercialización (3).

Vitamina A y betacaroteno (tabla 1).

La vitamina A, el betacaroteno (precursor de la vitamina A) y sus metabolitos son almacenados casi en su totalidad en el hígado (4). Estos son necesarios para el crecimiento epitelial, la función reproductiva y la regeneración de los pigmentos visuales (1). En 1597 el explorador Gerrit Verr mientras se encon-

traba cerca al polo Norte escribió en su diario acerca de la debilidad muscular, el dolor óseo y las alteraciones cutáneas que él y su ayudante adquirieron al consumir hígado de oso polar (5).

Vitamina A y cáncer

El *Alpha-Tocopherol and Beta Carotene Cancer Prevention Study Group* evaluó la hipótesis de prevención de cáncer de pulmón con antioxidantes y concluyeron que: *"inesperadamente observamos una incidencia mayor de cáncer de pulmón de 18%"* (6). En cuanto al cáncer gastrointestinal un metanálisis mostró que tanto el betacaroteno como la vitamina A incrementaban su incidencia (7).

Vitamina A y progresión de enfermedad por VIH

Un estudio controlado de mujeres embarazadas infectadas con VIH a quienes se les suministró vitamina A, multivitamínicos o su combinación vs placebo, evaluó la mortalidad y la progresión de la enfermedad. Los autores encontraron disminución de la mortalidad y de la progresión en el grupo multivitaminas, pero no en el grupo vitamina A; inesperadamente la adición de retinol limitó los efectos benéficos de otras vitaminas en el paciente con VIH (8).

Tabla 1. Vitamina A

PARAMETRO EVALUADO	EFEECTO	COMENTARIO	TIPO DE ESTUDIO	VALOR DE EVIDENCIA
Cáncer pulmonar	☹☹	Aumento de riesgo de cáncer pulmonar en pacientes tomando betacaroteno	RCT(6)	(RR:18%;95%IC:3-36% N29133)
Severidad del sarampión	☺☺☺☺	Menor mortalidad por sarampión con 2 dosis de 200 mg en menores de 2 años	MT (12)	(RR:0.18;95%IC:0.03-0.61)
Neumonía	☺☺☺☺	Aumenta la severidad de la enfermedad con altas dosis de retinol. Beneficio en niños desnutridos, pero efecto deletéreo en cuanto a sintomatología en niños normales	MT(13)	(OR:1.29;95%IC:0.62-2.69 N1740)
Recurrencia de BHM en menores de 5 años	☺☺☺☺	Es efectiva si se usa a bajas dosis	MT (13)	(OR:0.12;95%IC:0.03-0.46 N1740)
DMAE en prevención primaria	☺☺☺☺	Riesgo neutral al consumir betacaroteno antes del inicio de la enfermedad	MT (11)	(RR:1.03;95%IC:0.74-1.43 N3609)
DMAE en prevención secundaria	☺☺☺☺	La combinación zinc+antioxidantes muestra mayor beneficio que los efectos por separado. El uso de antioxidantes solos no muestra beneficio.	MT(11)	(OR:0.66;99%IC:0.47-0.91N3609)
Riesgo de fractura	☹☹	Aumento del riesgo de fractura proporcional a la concentración sérica de retinol. La cadera es la que más riesgo presenta	RCT(9)	(RR:1.64;95%IC:1.12-2.41 N2322)
Progresión de infección por VIH	☺☺	La vitamina A muestra efecto neutral pero entorpece el efecto benéfico de los otros antioxidantes cuando se coadministra	RCT(8)	(RR:0.88;95%IC:0.64-1.19 N271)
Enfermedad cardiovascular	☹☹☺☺	En los estudios con betacaroteno se ve aumento de la mortalidad	MT(15)	(RR:1.29;95%IC:0.70-2.39)
Cáncer gastrointestinal	☹☹☺☺	El efecto es más perjudicial si se combina vitamina A y betacaroteno	MT (7)	(RR:1.16;95%IC:1.09-1.23 N211818)
Mortalidad general	☹☹☺☺	Metanálisis de prevención de mortalidad con múltiples vitaminas	MT(19)	(Vit A RR:1.16;95%IC:1.10-1.24 N232550) (Betacaroteno RR:1.07;95%IC:1.02-1.11)

MT: metanálisis, RCT: estudio randomizado controlado, BHM: bronconeumonía, DMAE: degeneración macular asociada con la edad

PARAMETRO EVALUADO	EFEECTO	COMENTARIO	TIPO DE ESTUDIO	VALOR DE EVIDENCIA
RLR	☺☺☺☺	Efecto de la suplementación de ácido fólico en el embarazo	MT(4)	OR:0.99 (95% IC:0.98 a 1.01)
Deficiencia de vitamina B12	☺☺☺☺	Menor riesgo de deficiencia de vitamina B12 en embarazadas	ECC(5)	OR: 0.48 (0.23-0.72) 95%RP
Deficiencia de vitamina B12	☺☺☺☺	Menor riesgo de deficiencia de vitamina B12 en embarazadas	RCT(6)	RR: 0.98 (95% IC: 0.95 a 1.01)
Deficiencia de vitamina B12	☺☺☺☺	Menor riesgo de deficiencia de vitamina B12 en embarazadas	RCT(7)	RR: 0.92 (95% IC: 0.89 a 0.95)
Deficiencia de vitamina B12	☺☺☺☺	Menor riesgo de deficiencia de vitamina B12 en embarazadas	RCT(8)	RR: 0.98 (95% IC: 0.95 a 1.01)

Legend: ☺☺☺☺ Efecto a favor, ☺☺ Efecto indistinto, ☹☹ Efecto adverso, ☹☹☺☺ Efecto adverso moderado, ☹☹☺☺ Efecto adverso

Vitamina A y riesgo de fractura

La vitamina A estimula la resorción ósea e inhibe la formación de hueso; estudios en animales y estudios de cohorte en humanos han evidenciado aumento del riesgo de fracturas con altas concentraciones de vitamina A (9).

Vitamina A y degeneración macular asociada con la edad (DMAE)

La DMAE es la causa más común de ceguera en los países industrializados y la tercera causa en todo el mundo. Cada año en el Reino Unido cerca de 17000 personas pierden la visión total o parcialmente como resultado de esta condición (10).

Varios estudios incluido un metanálisis, concluyen que la vitamina A no previene ni enlentece la progresión de la degeneración macular asociada con la edad (11).

Vitamina A y sarampión

Los niveles bajos de vitamina A son factor de riesgo para desarrollar sarampión severo y parece que su administración disminuye la severidad, aún en áreas no deficientes de esta vitamina (12).

Se han conducido varias investigaciones, que evidencian una disminución significativa en el riesgo de muerte en menores de 2 años y disminución de la mortalidad específica debida a neumonía por sarampión (12).

Vitamina A y neumonía

Cochrane compara incidencia de neumonía en niños con y sin suplementos de vitamina A y no encuentra efectos benéficos, al contrario su ingestión incrementó el riesgo de tos, fiebre y polipnea (13).

Vitamina A y aterosclerosis

Acogiendo la teoría de la modificación oxidativa, la cual propone que la aterogénesis se inicia por la peroxidación de las lipoproteínas, se plantea entonces que los productos antioxidantes pueden limitar la aterosclerosis y sus manifestaciones clínicas (14).

En prevención primaria de enfermedad cardiovascular, la vitamina A no mostró efectos benéficos; en prevención secundaria, el uso de la vitamina A aumenta la mortalidad (15).

Vitamina A e hipertensión endocraneana

Existen reportes de personas que consumen grandes cantidades de hígado de vaca y han desarrollado hipertensión endocraneana.

Las investigaciones de pacientes con hipertensión endocraneana indican una clara relación entre las altas concentraciones de retinol en el líquido cefalorraquídeo y la aparición de la enfermedad (16, 17). Al parecer las altas concentraciones de retinol inhiben la proliferación de las vellosidades aracnoideas (18).

Vitamina A y mortalidad general

Los antioxidantes a través de la historia han sido considerados "fuente de longevidad", pero un metanálisis

encontró aumento significativo de la mortalidad en múltiples enfermedades con el consumo de betacaroteno y vitamina A (19).

Vitamina C (tabla 2).

En el organismo, la vitamina C tiene actividad antioxidante, participa en la formación del colágeno, el correcto funcionamiento de los osteoblastos y múltiples funciones en sistemas enzimáticos (1).

En 1753 el médico escocés James Lind, observó que en el buque Salisbury con 350 marineros sólo 80 lograron sobrevivir al escorbuto. Para el tratamiento, Lind suministró diferentes dietas (vinagre, nuez moscada, agua de mar, etc) y a dos de los enfermos les suministró naranjas y limones, encontrando así la cura de la enfermedad (20).

Vitamina C y resfriado común

El rol de la vitamina C para la prevención y tratamiento del resfriado común ha sido sujeto de controversia por 60 años, ya que las concentraciones séricas de la vitamina se han visto disminuidas en infecciones febriles. En un metanálisis se concluyó que en deportistas, el consumo profiláctico de vitamina C disminuyó la frecuencia y la duración de los episodios, mientras que en la población general la frecuencia fue similar al placebo, pero la duración de la sintomatología fue menor. En este mismo estudio no se vio beneficio en la toma de vitamina C como tratamiento (21).

Vitamina C y mortalidad general

En un metanálisis Cochrane, el consumo de vitamina C no modificó la mortalidad por múltiples enfermedades, efecto que según los autores se debe evaluar con más estudios (19).

Vitamina C y eventos adversos del embarazo

Se revisaron dos metanálisis con resultados contradictorios para disminución del riesgo de eventos de hipertensión. En cuanto a resultados fetales no se observó ninguna diferencia, pero un estudio mostró mayor incidencia de dolor abdominal al final del embarazo (22, 23).

Vitamina C y enfermedades alérgicas

Se ha postulado que los antioxidantes pueden influenciar la expresión de enfermedades alérgicas. En un estudio observacional con 60 voluntarios con alguna condición alérgica, se encontró que las dietas con bajo nivel de vitamina C elevaron el riesgo de padecer enfermedad alérgica en 5 veces (24).

Vitamina C y progresión de VIH

Al parecer la ingestión de vitamina C, tiene efecto protector contra las infecciones, por lo que puede alterar el proceso evolutivo de la infección por VIH. En un estudio en mujeres embarazadas con VIH el consumo de vitamina C parece disminuir la mortalidad y la progresión de la enfermedad (8).

Vitamina C y enfermedad coronaria

En cuanto a enfermedad coronaria, en un análisis de los estudios disponibles hasta 2003 se encontraron 5 estudios con vitamina C en prevención secundaria, tres de estos no mostraron ningún beneficio, uno evidenció disminución de la mortalidad cardiovascular y otro disminución de la progresión de la estenosis coronaria (15).

Vitamina C y ácido úrico

Existen algunos estudios que evalúan el posible efecto uricosúrico de la vitamina C; entre ellos, un estudio doble ciego con 184 pacientes que recibieron 500 mg de vitamina C o placebo. En el grupo vitamina C, hubo disminución significativa ($p < 0.0001$) de 0.5 mg/dl en promedio, comparado con el grupo placebo (25).

PARAMETRO EVALUADO	EFEECTO	COMENTARIO	TIPO DE ESTUDIO	VALOR DE EVIDENCIA
Mortalidad general	☹☹☹☹	Los autores refieren que se necesitan más estudios	MT(19)	(RR:1.06;IC:0.94-1.20 N232550)
Eventos adversos del embarazo	☹☹☹☹	Eventos como aborto, parto pretermino, bajo peso al nacer	MT(23)	(RR:0.18;IC:0.03-0.61)
Preclampsia o hipertensión en el embarazo	☹☹☹☹	Efecto protector para aparición de preclampsia	MT(22,23)	(OR:0.46;IC:0.24-0.91 N35812)
Progresión y mortalidad por VIH	☹☹☹☹	Los enrolados requirieron terapia antihipertensiva con más frecuencia	MT(8)	(RR:0.71;IC:0.51-0.98 N271)
Resfriado común	☹☹☹☹	Metanálisis de multivitamínicos que contienen vitamina C en embarazadas con VIH	MT(21)	(OR:0.96;IC:0.92-1.00 N11450)
	☹☹☹☹	Efecto neutral en población general		(RR:0.50;IC:0.38-0.66) IC: 3-13% (adultos) IC: 5-22% (niños)

MT: metanálisis

Vitamina E (tabla 3).

En 1922, H. Evans descubrió un factor liposoluble cuya ausencia producía muerte fetal y atrofia testicular en roedores; vio que estas manifestaciones no eran revertidas por la administración de las vitaminas conocidas hasta la fecha (A, B, C y D). En 1926 este factor fue encontrado en las hojas verdes y los gérmenes de los cereales y fue entonces nombrada alfa-tocoferol (del griego *tocos*, descendencia y *pherein*, llevar). Finalmente en 1938, P. Karrer logro sintetizar el compuesto (1). La vitamina E actúa como un antioxidante de las lipoproteínas y los lípidos poliinsaturados presentes en las membranas celulares.

Vitamina E, riesgo cardiovascular y cáncer

Se ha postulado que el estrés oxidativo puede desempeñar un papel en la patogenia del cáncer y las enfermedades cardiovasculares. Datos epidemiológicos indican una asociación inversa entre el riesgo cardiovascular, neoplasias y la ingesta de vitamina E (19). Los estudios para determinar el beneficio de la vitamina E en enfermedad cardiovascular y cáncer evidenciaron una clara relación entre la ingesta de la vitamina y un aumento marcado de muerte por enfermedad cardiovascular, aumento de riesgo de falla cardiaca y falta de beneficio en la prevención del cáncer (19, 26, 27).

Vitamina E, enfermedad de Alzheimer

Se cree que la vitamina E puede prevenir la aparición y disminuir la progresión de la enfermedad de Alzheimer moderada a severa, puesto que los radicales libres se han asociado a la patogenia de la enfermedad (29). Un metanálisis en prevención secundaria, no pudo determinar evidencia suficiente sobre los

efectos de la vitamina E en la evolución de la enfermedad (29). Sin embargo, un estudio controlado evidenció falta de eficacia de la vitamina E a dosis altas para disminuir la progresión de la enfermedad (30).

Vitamina E y asma

Estudios epidemiológicos sugieren que la ingesta de vitaminas A, C y E puede modificar la ocurrencia de asma. Un metaanálisis y una revisión sistemática fueron conducidos concluyendo que la ingesta baja de vitamina E no parece estar relacionada con la aparición de la enfermedad, mientras que la baja ingesta de vitaminas A y C están asociadas con aumento estadísticamente significativo de asma y sibilancias (28).

Vitamina E y claudicación intermitente

Se ha sugerido que la toma de vitamina E puede mejorar la circulación periférica y la reparación tisular (11). Cochrane elaboró un estudio para determinar los efectos de la vitamina E en personas con claudicación intermitente. Los autores concluyen que no hay evidencia suficiente para determinar que la vitamina E sea un tratamiento eficaz para la patología (11).

Vitamina E y degeneración macular (DMAE)

Algunos estudios han sugerido que las personas con una dieta rica en vitaminas antioxidantes (carotenoides, vitaminas C y E) y minerales (selenio y zinc) pueden tener menos probabilidades de adquirir DMAE (31). A este respecto un metanálisis no encontró pruebas que apoyen el uso de suplementos antioxidantes en la población general con el fin de prevenir o tratar la patología (31).

PARAMETRO EVALUADO	EFEECTO	COMENTARIO	TIPO DE ESTUDIO	VALOR DE EVIDENCIA
Enfermedad cardiovascular y cáncer		Aumento significativo de la mortalidad	MT(19)	(RR:1.04;IC:1.01-1.07 N232550)
		No previene riesgo de cáncer ni de eventos CV por el contrario aumenta riesgo de falla cardiaca	RCT(26)	(RR:1.04IC:0.96-1.14,P=.34) Eventos CV (RR:1.13IC:1.01-1.26, P=.03 N95419) Falla cardiaca
Deterioro cognitivo		No tiene efecto sobre eventos CV	OB(27)	(RR:1.05;95%IC:0.95-1.16 N9641)
		Evidencia Insuficiente acerca del beneficio, se requieren más estudios	MT(29)	(OR:0.49;IC:0.25-0.96 N769)
Degeneración macular		No disminuye la progresión de la enfermedad	RCT(30)	(HR:1.02;95%IC:0.74-1.41 N769)
		No hay pruebas que apoyen su uso	MT(31)	(RR:1.04;IC:0.92-1.18 N23099)
Asma		Su uso no está relacionado con la aparición de la enfermedad	MT(28)	(MD:21.20mg/dia;IC:22.3-20.01 N2624)
Claudicación intermitente		No hay evidencia suficiente para determinar si el tratamiento es eficaz	MT(11)	(RR:0.57;IC:0.28-1.15 N265)

MT: metanálisis, RCT: estudio randomizado controlado, OB: estudio observacional, CV:cardiovascular

Vitamina D (tabla 4)

El papel fundamental de la vitamina D es aumentar la absorción intestinal de calcio y fósforo, y potenciar la mineralización ósea. Sin embargo, se le han atribuido otros papeles biológicamente importantes, no solo a nivel músculo-esquelético, sino también en otros tejidos y sistemas del cuerpo humano (32).

Hacia el siglo XVII se realiza la primera descripción del raquitismo, donde los pintores del renacimiento dibujaban niños con deformidades raquílicas porque eran tan frecuentes que las consideraban normales. A principios del siglo XX se descubre su cura al administrar a los enfermos aceite de hígado de bacalao, luz ultravioleta, o ciertos alimentos irradiados con esta luz; también se descubre su estructura molecular y metabolismo dérmico. Hacia las décadas del 60 al 80, se descubre su papel como regulador del calcio, de la respuesta inmune y aplicabilidad en la psoriasis (33).

Actualmente las guías del Instituto Americano de Medicina recomiendan una dosis diaria de 200 UI para niños y adultos hasta los 50 años, 400 UI para adultos entre 51 y 70 años, y 600 UI para mayores de 70 años (32).

Vitamina D y fracturas.

Se ha demostrado que la administración diaria de al menos 800 UI de Vitamina D, reduce el riesgo de fracturas de cadera y no-vertebrales en un 23% (32). Sin embargo, un metanálisis Cochrane concluye que la dosificación de vitamina D sola no disminuye el riesgo de fracturas, mientras que su asociación a calcio oral si lo hace (34).

Vitamina D en la fuerza muscular y caídas

Se ha propuesto que la disminución del riesgo de fracturas no sólo se debe al aumento de la masa ósea, sino también al aumento en la fuerza muscular. La combinación de vitamina D mas calcio evidenció una mejoría de la fuerza cuádriceps en un 8%, redujo un 11% el tiempo requerido para un esfuerzo específico, y disminuyó un 28% la oscilación postural (36). Hay una clara asociación entre la ingesta de dosis altas de vitamina D (800 UI) y una disminución en el riesgo de caídas (35).

Vitamina D y enfermedad Cardiovascular

Los datos son contradictorios; dos estudios prospectivos sustentan menor incidencia de hipertensión con niveles séricos de Vitamina D normales. Sin embargo, el *Nurse's Health Study* (NHS) I y II, demostraron que la ingesta diaria de Vitamina D no disminuyó la incidencia de hipertensión (37). A pesar de esta ambigüedad la evaluación de los hijos de pobladores de *Framingham*, reveló que el nivel de provitamina D sérico bajo estaba asociado con una duplicación en el riesgo de desarrollar IAM, ICC, ACV en los 5 años siguientes (38, 39).

Vitamina D y DM tipo 2

El estudio NHS con seguimiento a 20 años, demostró que al consumir diariamente 800 UI de vitamina D más 1200mg de calcio, se reduce un 33% la tasa de Diabetes tipo 2, comparado con dosis menores (41).

Vitamina D como inmunomodulador

Hacia la década de los 80's se reconoció el papel inmunomodulador de la Vitamina D (33). Un estudio finlandés en recién nacidos, mostró que la administración de vitamina D redujo en un 80% la incidencia de diabetes mellitus (DM) (40); los estudios NHS I y II en prevención de esclerosis múltiple demostraron que la ingesta diaria de 400 UI de vitamina D disminuyó un 40% la incidencia de la patología (42), y un estudio en mujeres post-menopáusicas en prevención de artritis reumatoidea concluye que la ingesta de altas dosis de vitamina D (800 UI) se asocia a menor aparición de la enfermedad (43).

Vitamina D y riesgo de Cáncer

Veinte de treinta estudios muestran efectos favorables en la prevención del cáncer de colon. Los 10 estudios restantes no muestran efectos nocivos (44). Los niveles bajos de vitamina D han sido asociados a alto riesgo de cáncer de mama (44). También en un estudio de 19000 pacientes los niveles bajos de vitamina D fueron asociados con un mayor riesgo de cáncer de próstata y mayor grado de invasión (44,45). En cáncer de ovario e ingesta de vitamina D los datos no son concluyentes (44).

Tabla 4. Vitamina D

PARAMETRO EVALUADO	EFEECTO	COMENTARIO	TIPO DE ESTUDIO	VALOR DE EVIDENCIA
Osteoporosis y fracturas	☺☺☺☺	Beneficio si se administra con calcio	MT(34)	(RR:0.87;IC:0.80-0.96 N46658)
Caidas	☺☺☺☺	Dosis 200-800 UI/día, asociado a calcio 1000 mg/día	MT(35)	(RR:1.04;IC:0.92-1.18 N10001)
Fuerza muscular	☺☺	Dosis 800 UI/día, asociado a calcio 1000 mg/día	RCT(36)	N242
HTA	☺☺	La ingesta de vitamina D no disminuye la incidencia de HTA, seguimiento por más de 8 años	EP(37)	(RR:0.98;IC:0.93-1.04 N77436) (RR:1.13;IC:0.99-1.29 N93803)
Eventos CV	☺☺	Hijos de los participantes del estudio Framingham	RCT(40)	(RR:1.03; IC:0.93-1.15 N38074) (RR:1.62;IC:1.11-2.36 N1739)
Prevención DM 1	☺☺	En recién nacidos escandinavos	EP(41)	(RR:0.22;IC:0.05-0.89 N10366)
Prevención DM 2	☺☺	A dosis de 800 UI/día, asociado a 1200 mg/día de calcio	EP(42)	(RR:0.67;IC:0.49-0.90 N83779)

MT: metanálisis, RCT: estudio randomizado controlado, EP: estudio prospectivo, HTA: hipertensión arterial, CV: cardiovascular, DM: diabetes mellitus

Acido fólico (tabla 5).

En 1945 Spies lo usó clínicamente comprobando su eficacia en el tratamiento de las anemias macrocíticas del embarazo y en la curación del Sprue tropical, hallazgos confirmados posteriormente (46). El ácido fólico es necesario para la hematopoyesis, la síntesis y normal funcionamiento del DNA. Es particularmente importante durante el desarrollo temprano del cerebro y es necesario para la metilación de la homocisteína (47).

Acido fólico y defectos del tubo neural

Los resultados de estudios aleatorizados indican de manera concluyente que más de la mitad de defectos del tubo neural pueden ser prevenidos si las mujeres consumen suficientes cantidades de ácido fólico antes de la concepción y tempranamente en la gestación (48).

Acido fólico y defectos orofaciales

La evidencia indica que el uso de ácido fólico en el periodo periconcepcional y tempranamente en el embarazo, disminuye de manera significativa la presentación de defectos orofaciales especialmente labio leporino y paladar hendido (49).

Acido Fólico, deterioro cognitivo y demencia

No existe evidencia adecuada del beneficio de la suplencia de ácido fólico con o sin vitamina B 12 en la función cognitiva de ancianos saludables. En personas ancianas saludables con niveles elevados de homocisteína, el consumo de ácido fólico estuvo asociado con un significativo beneficio en las funciones cognitivas (50).

Acido fólico y cáncer colorrectal

El papel del folato en el cáncer colorrectal parece un arma de doble filo. Los efectos benéficos o deletéreos del ácido fólico sobre el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal parecen ser dependientes de varios factores como la dosis, la duración de la suplencia y el momento en el cual es administrado, siendo asociado con un efecto dañino si se administra cuando ya se han establecidos lesiones neoplásicas microscópicas y con un efecto benéfico cuando se administra antes del desarrollo de estas (51).

Acido fólico y cáncer de mama

Hasta hace poco el papel del ácido fólico en el cáncer de mama se consideraba neutral. Sin embargo, un estudio realizado con 25000 mujeres posmenopausicas, observó que el consumo de 400mcg al día o más de ácido fólico estaba asociado con riesgo incrementado de este (52). Otros datos sugieren la misma asociación aunque débil en mujeres premenopáusicas (53). Se requieren más estudios para confirmar una asociación causal.

Acido fólico y Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

La LLA representa el cáncer pediátrico más común en países industrializados y constituye 20% de las leucemias del adulto. La evidencia indica que se requieren más investigaciones para establecer el rol del folato en las malignidades hematopoyéticas. Sin embargo, la suplencia de ácido fólico en el embarazo mostró una asociación protectora, que se mantuvo después de ser ajustada a factores confusionales (54).

Acido fólico y enfermedad coronaria

Dada la asociación existente entre los altos niveles de homocisteína en plasma y enfermedad cardiovascular, los investigadores han tratado de evaluar el efecto de la disminución de homocisteína con ácido fólico en la prevención secundaria de los eventos cardiovasculares.

Varios estudios concluyen que la disminución de la homocisteína con ácido fólico, no disminuye la recurrencia de ACV o infarto de miocardio; contrario a lo esperado, la combinación de ácido fólico, vitamina B12 y vitamina B6 aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (55).

Folato en la reestenosis posterior a stent coronario

Los estudios que buscaban evaluar el efecto del ácido fólico en la reestenosis del stent coronario, encontraron que la tasa de este evento fue mayor en el grupo folato que en el grupo placebo y un mayor porcentaje de pacientes en el grupo folato requirieron revascularización sobre el vaso blanco (56).

Tabla 5. Ácido fólico

PARAMETRO EVALUADO	EFEECTO	COMENTARIO	TIPO DE ESTUDIO	VALOR DE EVIDENCIA
Función cognitiva	☹☹☹☹	Anianos saludables. Difiere según dominio evaluado y dosis utilizada	MT(50)	N1077
	☹☹	Anianos saludables con niveles de homocisteína aumentados	RCT(50)	(WMD:0.75; 95%IC:0.004-0.096 N818)
	☹☹	Enfermedad de Alzheimer: respuesta a anticolinesterasas. Seguimiento a 6 meses	RCT(50)	(OR:4.06;95%IC:1.22-13.53 N49)
Prevención defectos tubo neural	☹☹	Mujeres de alto riesgo	OB(57)	(Reducción de riesgo 79%IC:57-90% N13012)
	☹☹	Mujeres sin antecedente	OB(58)	(Reducción de riesgo 46%IC:40-51% N2446)
Defectos orofaciales	☹☹	Labio leporino con o sin paladar hendido. Dosis diaria 400mcg/día o mayor	ECC(59)	(OR:0.61;IC:0.39-0.96 N959)
Cáncer colorectal	☹☹	Seguimiento a 25 años. Mujeres	RCT(60)	(RR:0.25;95%IC:0.13-0.51 N88756)
	☹☹	Seguimiento a 6 años	RCT(61)	(RR:1.44;95%IC:1.03-2.02 N1021)
Cáncer de mama	☹☹	Dosis de 400 mcg/día o menor	RCT(52)	Riesgo 19% mayor (95% IC: 1.01-1.41; P= 0.04, N 25000)
	☹☹☹☹		MT(53)	(OR:0.99;IC:0.98-1.01)
LLA	☹☹	Efecto de la suplencia de ácido fólico en el embarazo sobre el riesgo de LLA en niños	ECC(54)	(OR:0.40;IC:0.21-0.73 N197)
Enfermedad coronaria prevención primaria	☹☹	Riesgo de recurrencia de infarto de miocardio fatal y no fatal, muerte súbita por enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular fatal y no fatal	RCT(55)	(RR:1.08;95%IC:0.93-1.25 N3759) Ac. Fólico + vit B12
	☹☹			(RR:1.22;95%IC:1.00-1.50) Ac. Fólico + vit B12 + vit B6
Reestenosis de stent coronario	☹☹	Acido fólico + vitamina B 12	RCT(57)	(RR:1.30;95%IC:1.00-1.69 N636)

LLA: leucemia linfóide aguda, MT: metanálisis, RCT: estudio randomizado controlado, OB: estudio observacional, ECC: estudio de casos y controles

Zinc

El zinc hace parte de múltiples metaloproteinasas, las cuales intervienen en la síntesis y estabilización de ADN, ARN, ribosomas, membranas, receptores y hormonas.

Zinc y prevención de DM tipo 2

El zinc desempeña una función fundamental en la síntesis y en el mecanismo de acción de la insulina. La evidencia muestra que pacientes obesas a quienes se les suministró suplemento con zinc, no presentaban disminución de la resistencia a la insulina, parámetros antropométricos ni concentración de leptina e insulina (62).

Zinc y ulceras

El zinc posee efectos antiinflamatorios, interviniendo en la modulación de la respuesta inmune; los individuos con déficit de zinc presentan una cicatrización más lenta de las heridas y son más propensos a las infecciones. Un estudio controlado realizado en personas con heridas de quiste pilonidal indicó que el sulfato de zinc oral (220 mg tres veces al día) disminuyó el tiempo requerido para curar las heridas en 43%. Sin embargo, un metanálisis indica que el zinc no parece ayudar en la cicatrización de las ulceras (63).

Zinc y resultados del embarazo y neonato

Se ha sugerido que los bajos niveles séricos de zinc pueden estar asociados con resultados subóptimos del embarazo. Se condujo un metanálisis el cual evidenció que la administración de suplementos de zinc dio lugar a una reducción pequeña pero significativa del parto prematuro (RR 0,86; IC 95%: 0,76-0,98; N=9000), pero no de bajo peso al nacer (RR 1,05; IC 95%: 0,94-1,17) (64).

Zinc y diarrea

La diarrea causa millones de muertes en niños anualmente. La administración de suplementos de zinc parece ser una alternativa para el tratamiento de esta. Un metanálisis evidenció una duración más corta del episodio agudo (MD -12.27 h, IC 95%: -23,02 a -1,52 h) y persistente (MD -15.84 h, IC 95%: -25,43 a -6,24) de la diarrea en niños menores de 6 meses a quienes se les administró zinc oral (65).

Selenio

El selenio hace parte de la peroxidasa del glutatión cuya función consiste en la protección de las membranas celulares, los lípidos y los ácidos nucleicos de las moléculas oxidantes (4).

Selenio y cáncer

La evidencia muestra un efecto protector del selenio para cáncer gastrointestinal (7). Un estudio controlado, concluyó que no hubo modificación en la incidencia de cáncer de piel con el suplemento de selenio, pero sí hubo disminución de la incidencia total de cáncer (RR, 0.63; IC 95%: 0.47-0.85; N=1312) y disminución en incidencia de cáncer pulmonar (26%), colorectal (54%) y de próstata (52%) (66). Al extender el estudio se evidenció un mayor riesgo de cáncer de piel tipo no melanoma en el grupo selenio, sin efectos en cáncer pulmonar (67, 68). Hallazgos similares fueron encontrados en un estudio con 35533 pacientes, en el cual hubo mayor incidencia de cáncer de próstata al recibir selenio (68).

Selenio y DM tipo 2

Un estudio (N: 1202) evidenció un aumento de la incidencia de DM tipo 2 a pacientes que se les administró 200mcg diarios de selenio (69). Otro estudio de

corte transversal (N: 8876) observó que pacientes diabéticos presentaron concentraciones mayores de selenio que la población general (70).

Selenio y asma

Se piensa que los pacientes asmáticos presentan bajos niveles de selenio y que su administración puede mejorar el curso clínico del cuadro. Un metanálisis mostró mejoría clínica más no en los parámetros espirométricos en los pacientes con suplemento de selenio (71).

Referencias bibliográficas

1. Mitchel H, et al. *Nutricion y dieta*. 16ed. México. Nueva editorial interamericana S.A., 1978. 566p.
2. Supplementation: Too Much of a Good Thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(2):189-193
3. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176. DOI: 10.1002/14651858.CD007176.
4. Kasper D, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16ed. Mc Graw-Hill (USA); 2005. p2607.
5. Lips P. Hypervitaminosis A and fractures (editorial). *N Engl J Med*, January 23, 348 (4).
6. The Alpha-Tocopherol and 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; 330:1029-1035
7. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004183. DOI:10.1002/14651858.CD004183.pub3.
8. Wafaie W, Fawzi MB, et al. A randomized trial of multivitamin supplements and HIV disease progression and mortality. *N Engl J Med*, 2004; 351:23-32.
9. Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med*, 2003; 348:287-94
10. Internet
11. Evans JR, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD000253. DOI: 10.1002/14651858.CD000253.pub2.
12. Yang HM, Mao M, Wan CM. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001479. DOI: 10.1002/14651858.CD001479.pub3.
13. Chen H, Zhuo Q, Yuan W, Wang J, Wu T. Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006090. DOI: 10.1002/14651858.CD006090.pub2.
14. Diaz M, et al. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Eng J Med*, 337 (6):
15. Cynthia DM, Susan C. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services task force. *Ann Intern Med*, 2003;139:56-70
16. Libien J, Blaner WS. Retinol and retinol-binding protein in cerebrospinal fluid: can vitamin A take the "idiopathic" out of idiopathic intracranial hypertension? *J Neuro-Ophthalmol*, 2007; 27 (4), págs
17. Tabassi A, Salmasi AH, Jalali M. Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, June (1 of 2) 2005: 64.
18. Warner JEA, et al. Retinol-binding protein and retinol analysis in cerebrospinal fluid and serum of patients with and without idiopathic intracranial hypertension. *J Neuro-Ophthalmol* 2007;27:258-262
19. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. N°: CD007176. DOI: 10.1002/14651858.CD007176.
20. Lind James. Historia del escorbuto. *Enciclopedia Médica*, http://es.wikipedia.org/wiki/James_Lind, Agosto de 2007
21. Hemilä H, Chalker E, Treacy B, Douglas B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. N°: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub3.
22. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. N°: CD004227. DOI: 10.1002/14651858.CD004227. pub3. N: 6533

23. Rumbold A, Middleton P, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. N°: CD004073. DOI: 10.1002/14651858.CD004073.pub2. N: 35812
24. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997;52:166-170
25. Han-Yao Huang, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid. *Arthritis & Rheumatism*, June 2005; 52 (6): pp 1843-1847. DOI 10.1002/art.21105
26. Jarski RW, Gaby AR, Richey RM. Effects of long term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. *JAMA*, 2005; 293(11):1338-1347
27. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000; 342:154-160.
28. Allen S, Britton JR, Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis. *Thorax* doi:10.1136/thx.2008.101469
29. Mgekn Isaac, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD002854. DOI: 10.1002/14651858.CD002854.pub2.
30. Blacker D. Mild cognitive impairment—no benefit from Vitamin E, little from Donepezil. *N Engl J Med*, June 2005; 352:23
31. Kleijnen J, Mackerras D. Vitamin E for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 1. Art. N°: CD000987. DOI: 10.1002/14651858.CD000987
32. Holick MF. Vit D deficiency. *N Engl J Med*, 2007; 357:266-81.
33. FERATO.com el portal de la salud, Historia de la vitamina D, Enciclopedia Médica. <http://www.ferato.com/wiki/index.php/VitaminaD>, Mayo de 2008.
34. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. N°: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub3.
35. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*, 2004; 291(16):1999-2006.
36. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporosis International* (New York). Feb 2009, 20 (2): 315-322.
37. Pérez-López FR. Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas* 2009; 62: 248-262.
38. Susan Mayor. Lack of vitamin D raises risk of heart disease and worsens prognosis for some cancers. *BMJ* 2008; 336: p62.
39. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117: p01-09.
40. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin Marjo-Riitta, Virtanen SV. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001; 358 (9292): p1500-1503.
41. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 Diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29:650-656.
42. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004; 62:60-65.
43. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis & Rheumatism*, January 2004; 50 (1): pp 72-77.
44. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *American Journal of Public Health*, February 2006; 96 (2): 252-261.
45. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control*. 2000; 11(9):847-852.
46. García LG, Spies TD. Folic acid in the rehabilitation of persons with Sprue. *J Am Med Assoc* 1946; 132:906-11.
47. Guelpen B Van, Hultdin J, Johansson I, Hallmans G, Stenling R, Riboli E, et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut* 2006;55:1461-1466
48. Botta LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural tube defects. *N Eng J Med*, Nov 1999; 34(20): 1509-1519

49. Bailey LB, Berry RJ. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr*, 2005; 81.
50. Malouf R, Grimley EJ. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004514. DOI: 10.1002/14651858.CD004514.pub2.
51. Y-I Kim. Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? *Gut* 2006; 55:1387-1389
52. Stolzenberg R, Chang S, Leitzmann M, Johnson K, Johnson C, Buys S, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening Trial1-3. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:895-904.
53. Lewis SJ, Harbord RM, Harris R, Smith GD. Meta-analyses of observational and Genetic Association studies of folate intakes or levels and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, November 2006; 98 (22).
54. Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet*, 2001; 358:1935-40.
55. Bonaa K, Njolstad I, Ueland, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006; 354:1578-88.
56. Helmut Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Borner G, Dille J, Kallmayer K, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004; 350:2673-81.
57. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical research Council Vitamin Study. *Lancet*. Jul 1991; 338(8760):131-37
58. De Wals P, Tairou F, Van Allen, Soo-Hong Uh, Lowry B, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357:135-42.
59. McConaughy C, Abyholm F, Vindenes H, Vollset S, Wilcox A, Terje R. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ* 2007; 334 - 464.
60. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the nurses' health study. *Ann Intern Med*, 1998; 129:517-24.
61. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297:2351-9
62. Wilkinson EAJ, Hawke CC. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4. Art. No.: CD001273. DOI: 10.1002/14651858.CD001273.
63. Mahomed K, Bhutta ZA, Middleton P. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD000230. DOI: 10.1002/14651858.CD000230.pub3
64. Lazzarini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005436. DOI: 10.1002/14651858.CD005436.pub2.
65. Antiox y cancer TGI Cochrane--- Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA*, 1996; 276:1957-63. [Erratum, *JAMA* 1997; 277:1520.]
66. Duffield-Lillico AJ, et al. Selenium supplementation and secondary prevention of non melanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1477-81
67. Reid ME, et al. Selenium supplementation and lung cancer incidence: An update of the nutritional prevention of cancer trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2002; 11: 1285-1291
68. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA*. 2009; 301(1): 39-51 (doi:10.1001/jama.2008.864)
69. Stranges S, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*, 2007; 147:217-223
70. Bleys J. Serum selenium and Diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care*, 2007; 30:829-834,
71. Allam MF, Lucena RA. Selenium supplementation for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD003538. DOI: 10.1002/14651858.CD003538.pub.

Diseño:



Centro de Recursos
Informáticos y Educativos
"Tecnología al Servicio de sus ideas"