

**COLABORACIÓN ESPECIAL****ESTUDIO SUVIMAX (FRANCIA): EL PAPEL DE LOS ANTIOXIDANTES EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR \***

**Clotilde Vázquez Martínez (1), Pilar Galán (2), Paul Preziosi (2), L Ribas (3), LL Serra (3), Serge Hercberg (2).**

(1) Sección de Endocrino y Nutrición. Hospital Severo Ochoa. Madrid.

(2) Coordinación Nacional SU.VI.MAX. Institut Scientifique et Technique de la Nutrition et l'Alimentation (ISTNA). Conservatoire National des Arts et des Métiers. Paris.

(3) Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria. Universidad de Barcelona y Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

\* Este trabajo ha sido elaborado durante una Beca de Ampliación de Estudios del FIS (Expediente 96/5613).

**RESUMEN**

Los primeros estudios epidemiológicos ecológicos pusieron de manifiesto el posible papel preventivo de los alimentos que contienen compuestos antioxidantes, sobre la enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer. Sin embargo, ulteriores estudios prospectivos, y los primeros ensayos poblacionales de suplementación a dosis terapéuticas han ofrecido resultados contradictorios. Para dilucidar la relación causa-efecto de los nutrientes antioxidantes se planteó el estudio SU.VI.MAX en Francia. Se trata de un estudio poblacional prospectivo de intervención, randomizado y doble ciego, cuyo objetivo primario es evaluar la efectividad de una combinación de vitaminas y minerales antioxidantes a dosis nutricionales, sobre la morbilidad por cáncer y cardiopatía isquémica de una cohorte de 12.749 voluntarios de ambos sexos, de 35 a 60 años, distribuidos por toda la geografía francesa, a lo largo de 8 años de seguimiento. Asimismo, se evalúa el impacto del suplemento sobre la incidencia de patología infecciosa, cataratas, el bienestar subjetivo y la utilización de recursos sanitarios, los marcadores biológicos del estatus vitamínico y mineral, la actividad antioxidante, el estado inmunitario y la evolución de los factores de riesgo cardiovascular. Los puntos finales del estudio son: la mortalidad global, la mortalidad específica por cáncer y/o cardiopatía isquémica, la incidencia de cáncer (de cualquier origen) y la incidencia de cardiopatía isquémica. Los instrumentos de valoración empleados son: un cuestionario de salud mensual cumplimentado telemáticamente, un reconocimiento de salud anual, clínico o analítico, en años alternantes, así como la documentación y seguimiento exhaustivo de los acontecimientos adversos e incidencias graves de salud. Para conocer el comportamiento alimentario y su evolución en los individuos de la cohorte se cumplimenta una Encuesta alimentaria bimensual. Se describe la metodología del estudio, cuya originalidad y magnitud ofrece peculiaridades que dan respuesta a algunas dificultades de la epidemiología nutricional, así como las estrategias desplegadas para el mantenimiento de la colaboración activa de la cohorte y su seguimiento exhaustivo. A los dos años del comienzo, la consolidación de la estructura de seguimiento, y la baja tasa de abandonos, permiten esperar que el estudio SU.VI.MAX aporte respuestas de interés en la relación antioxidantes-salud.

**Palabras clave:** SU.VI.MAX. Antioxidantes. Estudio de cohortes. Intervención poblacional. Nutrición. Suplementación vitamínica. Cardiopatía isquémica. Cáncer

**ABSTRACT****Survey SU.VI.MAX (France): The Role of Antioxidants in the Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease**

The first ecological epidemiological studies revealed the possible preventive role of some foods which contain antioxidant compounds on cardiovascular disease and on some types of cancer. Nevertheless, later further research and the initial population-based supplementary tests at therapeutic doses have rendered contradictory results. To elucidate the cause-effect relationship of the antioxidant nutrients, the SU.VI.MAX study was considered in France. This is a prospective population-based study of randomized, double blind intervention, the prime objective of which is that of evaluating the effectiveness of a combination of antioxidant minerals and vitamins at nutritional dosages on the morbidity by cancer and ischemic heart disease of a cohort of 12,749 volunteers of both sexes, ranging from 35 to 60 years of age, spread throughout France over an eight-year period. Likewise, an evaluation was also made of the impact of the supplement on the incidence of infectious disease, cataracts, the individual feeling of well-being and the use of health care resources, the biological markers of the vitamin and mineral status, the antioxidant activity, the immune condition and the evolution of the cardiovascular risk factors. The final points of this study are: the overall mortality, the specific mortality by cancer and/or ischemic heart disease, the incidence of cancer (of any type) and the incidence of ischemic heart disease. The assessment tools employed were: a monthly health questionnaire filled out telematically, a yearly clinical or analytical health check-up every other year, as well as the exhaustive monitoring and documentation of the adverse events and serious health problems. To ascertain the eating behavior and the evolution thereof in the individuals comprising the cohort, an eating survey was filled out twice a month. A description is provided of the means and methods employed in this study, the originality and magnitude of which entail unique aspects which serve to remedy some problems of nutritional epidemiology, as well as the strategies employed for maintaining the active collaboration of the cohort and the exhaustive monitoring thereof. Two years into this study, the consolidation of the monitoring organization and the low drop-out rate afford the possibility of anticipating that the SU.VI.MAX study is going to provide some answers of interest with regard to the relationship between antioxidants and good health.

**Key Words:** SU.VI.MAX. Antioxidants. Population Involvement. Nutrition. Vitamin Supplement. Cardiovascular Disease. Cancer.

## INTRODUCCIÓN

Los nutrientes antioxidantes (Betacaroteno, vitaminas E, C, Selenio y Zinc) constituyen uno de los principales recursos de la biología humana para contrarrestar los daños causados por los derivados del oxígeno, verdaderos «desestabilizadores» implicados en numerosos acontecimientos relacionados con la cancerogénesis, la aterosclerosis y el envejecimiento<sup>1</sup>. En el mundo desarrollado el cáncer y la enfermedad cardiovascular constituyen los dos problemas mas importantes de salud a nivel poblacional, causando el mayor número de muertes prematuras, por lo que su prevención es un objetivo del máximo interés en Salud Pública.

Los resultados de los primeros estudios epidemiológicos de tipo ecológico<sup>2-5</sup> sentaron las primeras hipótesis, relacionando ingesta de antioxidantes y protección frente a la enfermedad cardiovascular, el cáncer, las infecciones y la aparición de cataratas. En los últimos quince años se han conocido multitud de trabajos, de índole analítica, tanto de casos y controles<sup>6-10</sup> como estudios prospectivos de cohortes<sup>11-13</sup> que apoyaban dichas hipótesis, aunque otros han mostrado resultados contradictorios<sup>14-16</sup>.

Dada la importancia del problema, otros estudios prospectivos están aún en marcha<sup>17,18</sup>. Pero para el establecimiento de relaciones causales se necesitan estudios de intervención controlados, doble ciego, que permitan extraer conclusiones definitivas evaluando el impacto de dicha intervención. Cuatro estudios de esta naturaleza han sido ya publicados. El primero de ellos, realizado en China<sup>19</sup>, demostraba la eficacia de una suplementación nutricional con beta-caroteno, vitamina E y selenio sobre la mortalidad total y por cáncer (especialmente carcinoma de esófago) en una población deficitaria. El estudio ATBC finlandés<sup>20</sup>, realizado sobre una población de alto riesgo (fumadores importantes) mostró que la suplementación con dosis elevadas de beta-caroteno aumentaba el riesgo de padecer un carcinoma de

pulmon. Igualmente, el estudio CARET<sup>21</sup> puso de manifiesto la mayor incidencia de carcinoma de pulmón en sujetos estadounidenses de alto riesgo (fumadores o trabajadores del asbesto), tratados con altas dosis de beta-caroteno, asociado o no a vitamina A. El más reciente: *Physician's Health Study*<sup>22</sup>, utilizando dosis similares de beta-caroteno no ha podido demostrar efecto alguno sobre la incidencia de cáncer.

La naturaleza restringida de la población estudiada en algunos de los estudios, y las altas dosis de vitaminas empleadas, que alcanzan el rango farmacológico, pueden explicar los desconcertantes resultados. Pero lo cierto es que el interrogante del papel real de los antioxidantes en la salud de poblaciones sigue abierto. El estudio SU.VI.MAX (suplementación con Vitaminas y Minerales Antioxidantes) aparece en este contexto con objeto de elucidar el rol protector de los micronutrientes antioxidantes a dosis fisiológicas sobre la población general.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

SUVIMAX es un estudio poblacional de intervención, randomizado y doble ciego (placebo-control), cuyo objetivo primario es evaluar la efectividad, frente al placebo, de una combinación de vitaminas (vitamina C, E y Beta-caroteno) y minerales antioxidantes (selenio y zinc) a dosis nutricionales, sobre la morbi-mortalidad por cáncer y cardiopatía isquémica en la población general.

Los objetivos secundarios consisten en conocer el impacto de dicha intervención sobre la incidencia de infecciones, cataratas, bienestar subjetivo y la utilización de recursos sanitarios. Otros objetivos relevantes son: profundizar en la relación alimentación-salud, conocer el estado nutricional, y específicamente el estatus oxidativo de la cohorte y su evolución, evaluando la aptitud de estos indicadores para predecir el efecto de la suplementación sobre los acontecimientos primarios.

La hipótesis operativa del estudio es: Un aporte combinado de los cinco micronutrientes antioxidantes, en cantidades consideradas como nutricionales es eficaz en la prevención de cualquier tipo de cáncer y cardiopatía isquémica.

Varias razones sustentan la elección de la suplementación combinada y a dosis bajas<sup>23</sup>:

- El conocimiento acumulado a partir de los estudios observacionales de que las ingestas alimentarias ricas en antioxidantes se asocian a menores riesgos de cáncer y enfermedad cardiovascular.
- Las relaciones metabólicas entre los antioxidantes son numerosas, constituyendo un auténtico «ecosistema» en equilibrio.
- Su actividad antioxidante es complementaria, a veces aditiva y otras sinérgica o potenciadora y
- La suplementación a dosis elevadas con un solo micronutriente antioxidante puede desequilibrar el sistema, dando como resultado una situación prooxidativa y, de hecho, su utilización ha demostrado ser perjudicial en algunos estudios de intervención<sup>20,21</sup>.

## METODOLOGIA

### Muestra

El universo muestral está constituido por mujeres de 35 a 60 años y hombres de entre 45 y 60 años. La elección de la franja de edad se ha basado en el conocimiento de las edades con mayor incidencia de acontecimientos cardiovasculares y cáncer (en las mujeres el límite inferior es menor, por la incidencia más precoz del cáncer de mama y útero) y el hecho de que en edades superiores la intervención puede ya no ser beneficiosa.

### Tamaño muestral

Su cálculo se realiza a partir de los datos de morbilidad por cáncer y enfermedad cardiovascular disponibles en Francia<sup>24,25</sup> y, teniendo en cuenta los posibles sesgos de selección, la adherencia estimada al tratamiento, y la previsión de pérdidas de casos. Dado que la muestra está constituida por voluntarios, se estima un menor riesgo de acontecimientos adversos que en la población general (0,75) por lo que, considerando un seguimiento a 8 años y una población entre 12.500 y 15.000 personas, la eficacia mínima que la intervención debe demostrar se sitúa entre el 24 y el 32%<sup>26</sup>. Se prevé que un número de sujetos entre 12.500 y 15.000 permitirá demostrar (para un error alfa del 5% y una potencia del 80%) una eficacia preventiva de aproximadamente un 20% (19,9-21,5), para la incidencia de cáncer y de un 15% (14,9-16,1) para la cardiopatía isquémica.

### Procedimiento de captación de la cohorte

Mediante una campaña multimedia (radio, TV, prensa...) de 5 meses de duración se ofrecieron 79.976 voluntarios, a los que se envió información sobre el estudio, un cuestionario exhaustivo y 15 cápsulas del suplemento como test de aceptabilidad. Un total de 21.481 personas de las edades solicitadas devolvieron el cuestionario completo con un consentimiento formal firmado, de los cuales se excluyeron: aquellos que padecían alguna enfermedad severa que limitase su participación durante los 8 años del estudio; aquellos que consumían habitualmente suplementos vitamínicos y minerales; si manifestaban reservas al hecho de ingerir una cápsula diaria; o si revelaban comportamientos obsesivos respecto a la dieta o la salud.

### Muestra final

La cohorte definitiva está formada por 12.749 sujetos: 7.679 mujeres (de 35 a 60

años) y 5.056 hombres de 45 a 60 años, distribuidos según localización geográfica, edad, sexo, número de hijos, y presencia o no de tabaquismo, hiperlipemia, contracepción hormonal y otros antecedentes personales.

## Intervención

El 50% de la muestra recibe una cápsula conteniendo: 6 mg de beta-caroteno (1.000 equivalentes de retinol), 30 mg de vitamina E, 120 mg de vitamina C, 20 mg de zinc (como gluconato) y 100 microgramos de selenio, y la otra mitad recibe un placebo. Ambos se presentan en cápsulas de gelatina idénticas. Cada sujeto recibe una caja conteniendo las cápsulas correspondientes a un año de tratamiento en el momento de la inclusión en el estudio y anualmente, con ocasión de las visitas de la unidad móvil. Las dosis elegidas, añadidas a la dieta habitual<sup>27</sup>, suponen ingestas entre 1 y 3 veces las recomendaciones francesas<sup>28</sup>, muy lejos de las dosis contenidas en los productos multivitamínicos al uso y de las cantidades empleadas en los estudios de intervención citados<sup>20-22</sup>. La randomización se realizó me-

diante números aleatorios para cada estrato poblacional.

## Comparabilidad de los grupos

En la tabla 1 se describen los grupos finales placebo-control por edades y sexo. Los grupos placebo y control son homogéneos en cuanto a edades, sexo, categorías socio profesionales, nivel de educación, situación familiar, hábito tabáquico, métodos contraceptivos, porcentaje de mujeres menopáusicas, índice de masa corporal y niveles séricos de glucemia y colesterol <sup>26</sup>.

## Variables del estudio

Las variables primarias del estudio, definidas por los objetivos y que constituyen los puntos finales son (tabla 2):

- 1) La mortalidad total.
- 2) Incidencia de cáncer (de cualquier origen), códigos ICD C00-C97<sup>29</sup>.
- 3) Incidencia de cardiopatía isquémica, códigos ICD 120-124<sup>29</sup>.

**Tabla 1**  
Muestra final del estudio SU.VI.MAX y su distribución en los grupos placebo y tratamiento

	GRUPO PLACEBO		GRUPO TRATADO	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
N.º de sujetos	3.859	2.531	3.820	2.525
Edad media (DE) en años	46,4 (6,6)	51,2 (4,7)	46,4 (6,6)	51,1 (4,6)

**Tabla 2**  
Variables del estudio SU.VI.MAX

PRIMARIAS		SECUNDARIAS	
Mortalidad	Global	Incidencia	Infecciones
	Cáncer		Cataratas
	Cardiopatía isquémica		Estado subjetivo de salud
Incidencia	Cáncer	Utilización de recursos sanitarios	
	Cardiopatía isquémica	Otras: Hábitos alimentarios, datos clínicos...	

Otras variables del estudio son: la incidencia de infecciones, de cataratas, la utilización de recursos sanitarios y el estado subjetivo de salud. Para evaluar la adherencia al estudio, el impacto de la suplementación, la evolución del comportamiento alimentario, enriquecer el análisis de los datos y proporcionar informaciones útiles a los participantes, se recoge regularmente información sobre la ingesta alimentaria, estado de salud, exploraciones clínicas y datos analíticos.

### Seguimiento del estudio

Los instrumentos de seguimiento de la cohorte son (tabla 3 y figura 1).

1) La cumplimentación de un cuestionario de salud mensual abierto, donde el participante comunica cualquier acontecimiento de salud, ingesta de fármacos, consultas médicas, hospitalizaciones, percepción subjetiva de salud y adherencia al tratamiento.

2) La realización de una encuesta alimentaria bimensual, según técnica de registro 24 horas, cuya cumplimentación se realiza con ayuda de un manual diseñado específicamente, y donde se recogen todos los alimentos consumidos en el día. Para las cantidades se utiliza un repertorio fotográfico validado<sup>30</sup> de 206 fotos correspondientes a 1.000 alimentos diferentes, con 7 posibilidades de tamaños. Tanto la encuesta como el cuestionario de salud son modelos informatizados contenidos en un pequeño procesador que es entregado al voluntario en la visita de inclusión<sup>31</sup>. El uso de los mismos, así como la transmisión de los datos a la unidad central de datos de SU.VI.MAX se realiza a través de la red Minitel (Sistema de telecomunicaciones adjunto al teléfono, generalizado en Francia)

3) Un reconocimiento de salud anual, realizado por los equipos SUVIMAX, en Unidades móviles que recorren 65 ciudades de todo el país, o en algunos Centros fijos sitos en Hospitales. Las Unidades son remolques de camión de 12 metros de longitud,

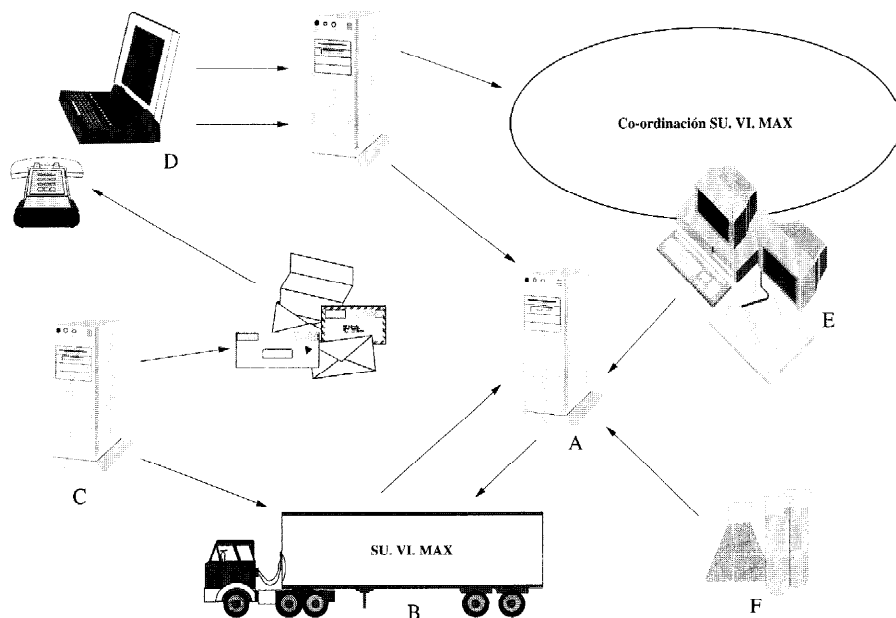
Tabla 3

Instrumentos de seguimiento de la cohorte del estudio SU.VI.MAX

INSTRUMENTO DE SEGUIMIENTO		PERIODICIDAD
<i>Cuestionario de salud</i>		Mensual
<i>Encuesta alimentaria</i>		Bimensual
<i>Examen clínico:</i>	Exploración física ECG Agudeza visual Sangre oculta en heces Tacto rectal (hombres > 50 años) Citología vaginal Mamografía (mujeres > 40 «)	Anual (años alternativos)
<i>Estudio biológico:</i>	Bioquímica básica y hemograma Perfil lipídico Micronutrientes antioxidantes Yoduria	Anual (años alternativos)
(submuestra)	Ferritina Estatus oxidativo	

Figura 1

Esquema de la coordinación de todos los instrumentos de seguimiento del estudio SU.VI.MAX



- A Base de datos central
- B Unidad móvil: exploraciones clínicas y radiológicas. Extracción muestras biológicas.
- C Base de datos y gestión administrativa
- D Minitel: Cuestionarios de salud y Encuesta alimentaria
- E Equipo Investigador. Coordinación del Estudio. Seguimiento de acontecimientos adversos
- F Resultados analíticos

especialmente diseñados por el equipo investigador, para realizar las extracciones sanguíneas, estudios radiológicos (incluyendo el revelado), y el procesamiento técnico de las muestras<sup>31</sup>. En años alternativos, este reconocimiento es:

**3.1 Biológico:** Tras ayuno de 12 horas, se extraen 35 ml de sangre venosa distribuidas en siete tubos. Tras centrifugación, se preparan alícuotas que son conservadas en la propia unidad móvil a  $-20^{\circ}\text{C}$  o a  $-70^{\circ}\text{C}$  (en el caso de vitaminas) hasta su envío a los centros de referencia antes de 7 días. En dichas muestras se determina: Glucemia (método

enzimático), perfil lipídico (método enzimático) con determinación de apoproteínas (nefelometría), y lipoproteína A (inmunonefelometría), hemoglobina, ferritina y transferrina (nefelometría), zinc y selenio (espectrometría de absorción atómica), retinol, beta-caroteno y tocoferol (HPLC) y vitamina C mediante un método automatizado<sup>32</sup>.

**3.2 Clínico:** que incluye una exploración física general completa y las siguientes exploraciones específicas (tabla 2):

- Peso, talla, circunferencia de cintura y de cadera

- Tensión arterial (tras supino de 10 minutos)
- Electrocardiograma
- Agudeza visual
- Examen de sangre oculta en heces a los sujetos mayores de 65 años (Hemocult)
- Citología vaginal a todas las mujeres
- Mamografía a las mujeres mayores de 50 años

Los participantes reciben en mano un informe de la exploración física, las mediciones antropométricas, tensión arterial, electrocardiograma, agudeza visual y las determinaciones de hemoglobina y glucemia, y en un plazo no superior a 10 días el resto de las exploraciones. Las mamografías son reveladas en la propia unidad móvil, repetidas en caso de mala calidad y enviadas a un centro de referencia, donde son interpretadas por dos expertos radiólogos independientes; en caso de discrepancias son analizadas por un tercer radiólogo.

4) Cumplimentación de cuestionarios adicionales, que les son enviados periódicamente, para conocer datos sobre calidad de vida, perfil psicológico etc...

### **Registro de los puntos finales del estudio**

El registro de los acontecimientos que constituyen los puntos finales del estudio se realiza a partir de:

1. Las informaciones del cuestionario de Salud mensual: cuando el participante comunica una información susceptible de ser un acontecimiento mayor, se inicia una labor de captación de los documentos primarios: informes hospitalarios, estudios radiológicos, electrocardiogramas, citología etc..., a partir del propio voluntario, su familia o las instituciones sanitarias.

2. Los reconocimientos anuales: cualquier anomalía detectada es comunicada al participante, su familia y/o su médico, manteniendo posteriormente el contacto hasta llegar a diagnósticos definitivos.
3. La pérdida de contacto con un voluntario: una interrupción en el envío periódico de los cuestionarios, o ausencia a la cita de reconocimiento anual, ponen en marcha un proceso de investigación para conocer la causa.

En caso de fallecimiento de un voluntario, se requiere el certificado de defunción, o se obtiene éste del registro nacional. Los coordinadores del estudio revisan periódicamente la información médica y codifican los acontecimientos según el código de la O.M.S<sup>29</sup>.

### **Tratamiento de los datos**

La estructura informática es compleja, incluyendo: la recogida de datos procedentes de la red telemática (Minitel): encuesta y cuestionarios de salud, el manejo de los mismos y su integración con los datos procedentes de las diferentes exploraciones clínicas y analíticas, constituyendo un gran banco de datos (figura 1), sito en el CNAM (Conservatoire National des Arts et des Métiers). La base de datos de composición de alimentos está constituida por la última versión del Répertoire Général des Aliments<sup>33</sup>. Existe además, una base de datos administrativa para el mantenimiento diario de las relaciones con la cohorte.

La explotación de los datos se realiza mediante un sistema Alfa-VMS utilizando una aplicación específica de SAS versión 6.12.

### **Coordinación y supervisión del estudio**

Existe una estructura de 4 coordinadores regionales y una coordinación general en París. La supervisión y evaluación de la marcha

del estudio se realiza por varios Comités: El *Comité de Vigilancia*, que supervisa el desarrollo del estudio; el *Comité médico*, cuya misión es supervisar y resolver los eventuales problemas médicos y biológicos del estudio; y un *Comité Ético* que garantiza todos los aspectos éticos del estudio e investiga cualquier sospecha de toxicidad. En los años 4.º y 6.º del estudio realizará análisis intermedios de resultados para garantizar la inocuidad de la intervención. Existe finalmente un *Comité de validación de los acontecimientos cardiológicos*.

### **Acciones de mantenimiento del voluntariado**

Un estudio de las características de SUVIMAX requiere de la participación activa y continua de la cohorte<sup>34</sup>, por lo que se establecen estrategias y acciones destinadas a sostener el interés de los voluntarios y facilitar su participación:

1. Estrategias vinculadas al protocolo del estudio: a) La posibilidad permanente de comunicación del voluntariado con la coordinación, mediante el Minitel, teléfono, correo o fax y la recepción garantizada de respuesta a la demanda, al nivel que ésta requiera (administrativo, médico...); b) el propio seguimiento anual clínico o biológico, el cual es percibido por el voluntario como un beneficio<sup>35</sup> y c) el contacto con los médicos responsables de los voluntarios.

2. Actividades y reuniones locales: periódicamente se realizan reuniones de los voluntarios que lo deseen con los coordinadores regionales y el coordinador general, para fomentar el diálogo y la comunicación.

3. Actividades generales: Existe una publicación trimestral (Info SUVIMAX), enviada gratuitamente a los voluntarios. Anualmente se celebra una Jornada nacional, con la participación de personalidades sanitarias, políticas y personajes conocidos del mundo de la cultura, el deporte o el

espectáculo. Se participa, además, en la exposición anual de medicina (MEDEC).

### **COMENTARIOS**

El estudio SUVIMAX se plantea para dilucidar la relación causal de los antioxidantes en la prevención de las enfermedades más prevalentes en el mundo desarrollado. Su diseño, como intervención poblacional de larga duración, presenta algunas peculiaridades:

1. La población diana es la población general, y no grupos poblacionales deficitarios o de alto riesgo. El análisis de las características de los sujetos de la cohorte es similar a la población general francesa en cuanto a localización geográfica, estatus socioeconómico y distribución de los factores de riesgo más importantes, por lo que los resultados serán extrapolables a la población general. Sin embargo, el hecho de ser voluntarios puede significar una mayor preocupación por la salud y asociarse a comportamientos y estilos de vida algo diferentes<sup>34</sup>, por lo que en el cálculo del tamaño muestral se ha estimado un riesgo de cáncer y cardiopatía isquémica inferior a la población general.

2. La intervención consiste en una combinación de micronutrientes antioxidantes a bajas dosis que, adicionados a los aportados en la dieta, no superarían el triple de las dosis recomendadas, lo cual puede conseguirse con una alimentación natural rica en los mismos o el uso de alimentos «enriquecidos». La asociación de los mismos se basa en el conocimiento de su relación y potenciación y para evitar introducir desequilibrios en sistemas biológicos que interactúan<sup>23</sup>

3. Los seguimientos clínico, paraclínico y biológico son exhaustivos, lo que puede permitir disponer de una gran cantidad de información<sup>36</sup> para poner en relación con las variables primarias del estudio. Es decir que, en cierta manera, el diseño permite una bús-



queda «abierta», aumentando la precisión de los hallazgos.

4. Algunos de los instrumentos de seguimiento presentan aspectos originales: la existencia de unidades móviles para la realización de los exámenes de salud garantiza la perfecta estandarización y uniformidad de las técnicas de exploración y tratamiento de las muestras, a pesar de la dispersión geográfica de la cohorte. La informatización de los cuestionarios mensuales facilita la cumplimentación y aumenta enormemente la rapidez de recogida y tratamiento de los datos y, en el caso de la encuesta alimentaria, aumenta su reproducibilidad al garantizar la identidad en los procesos de codificación y conversión a nutrientes.

5. Las estrategias de mantenimiento del voluntariado son originales. La tasa de abandonos durante los 6 primeros meses fue del 3%, disminuyendo después al 2%.

El tamaño actual de la cohorte es de 12.735 participantes. Para poder demostrar efectos menores de los previstos en el cálculo inicial y para asegurar un número suficiente, caso de aumentar los abandonos, se están reclutando y aleatorizando algunos voluntarios que, aún cumpliendo todos los requisitos, no pudieron presentarse en la visita de inclusión.

Además de ello, SUVIMAX se está iniciando en otros países europeos, lo cual mejorará la comprensión de los determinantes de la aparición de algunos cánceres y la enfermedad cardiovascular (gracias a las diferencias de hábitos alimentarios, distintas frecuencias de las patologías del estudio etc...), y podrán en un futuro desembocar en medidas de prevención adaptadas a diferentes contextos. En noviembre de 1997 se ha puesto en marcha SUVIMAX en España, en la Comunidad Autónoma de Cataluña<sup>37</sup>, con un protocolo adaptado a las circunstancias locales y una muestra prevista de 2.500 voluntarios al inicio del seguimiento.

## CONCLUSIÓN

El estudio SUVIMAX es un estudio de intervención poblacional que nace en un contexto de controversia acerca del verdadero papel de los antioxidantes en la salud humana en general, y en la prevención del cáncer y la cardiopatía isquémica en particular. Los meses transcurridos han mostrado una buena adherencia de los voluntarios, adecuado funcionamiento de la estructura administrativa, logística, médica y de los distintos comités, así como una excelente colaboración de todos los profesionales implicados.

La envergadura del tamaño muestral, la estructura general del estudio y la magnitud de datos clínicos, biológicos, psicológicos, sociológicos y alimentarios que un seguimiento TAN completo proporcionará, contribuirán a aumentar los conocimientos científicos en muy diversas áreas, y permitirán, con toda probabilidad, dar una respuesta sólida a los interrogantes actuales sobre los antioxidantes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Research Council. Nutrition in Health and diseases. Implications for reducing chronic disease risk. Washington: National Academic Press; 1989.
2. Armstrong B, Doll D. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15:617-631.
3. Cook-Mozafarri P. The epidemiology of cancer of the oesophagus. *Nutr Cancer* 1979; 1:51-60.
4. Keys A. The Seven Country Study. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
5. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. The diet and 15 year death rate in the Seven Country Study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:903-915.
6. Wu AH, Henderson BE, Pike MC. Smoking and other risk factors for lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74:747-51.
7. Pisani P, Berrino F, Macaluso M, Pastorino V, Crosignani P, Baldasserone A. Carrots, green vegetables and lung cancer: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1986; 15:463-470.

8. Basu TK, Hill GB, Dennis NG, Ehtesham A, Temple N. Serum vitamins A, E Beta carotene and selenium patients with breast cancer. *J Am Coll Nutr* 1989; 6:524-528.
9. Riesmerma RA, Wood DA, McIntyre CCA, Elton R, Gey KF, Oliver MF. Low plasma vitamin E and C increased risk of angina in scottish men. *Ann NY Acad Sci* 1987; 498:110-123.
10. Risch HA, Jain M, Choi NW et al. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am J Epidemiol* 1985; 122:947-57.
11. Wald NJ, Braham J, Hayward JL, Bullbrook RD. Plasma retinol Beta-carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1984; 49:321-24.
12. Stähelin H, Rösel B, Buess E, Brubacher G. Cancer, vitamins and plasma lipids: Prospective Basel Study. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73:1463-68.
13. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami MO. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer. A pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334:356-361.
14. Willett WC, Polk B, Underwood BA et al Relation of serum vitamin A, E and carotenoids to the risk of cancer. *N Engl J Med* 1984; 310:430-34.
15. Kromhout D. Essential micronutrients in relation to carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 1987 45:1361-67.
16. Coates RJ, Weiss NS, Daling JR. Serum levels of selenium and retinol and the subsequent risk of cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 128:515-23.
17. Winckler G, Doring A, Keil U et al. Comparison of dietary intakes in four selected european populations (MONICA). *Clin Investig* 1992; 70: 889-95.
18. Riboli E and EPIC collaborative Group. Nutrition and cancer background and rationale of the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Annals of Oncology* 1992; 3:783-791.
19. Blot WJ, Li J-Y, Taylor PhR et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1483-1492.
20. Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study Group (ATBC). 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.
21. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of Beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease (CARET Study) *N Engl J Med* 1996; 334:1150-1155.
22. Henneken Ch H, Buring JE, Manson JE et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease (Physician's Health Study) *N Engl J Med* 1996; 334:1145-1149.
23. S Hercberg, P Galan, P Preziosi et al . Background and rationale behind the SU.VI.MAX Study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers. *Internat J Vit Res* (in press).
24. C Hill, Benhamou, F Doyon, R Flamant. Statistiques de santé: évolution de la mortalité par cancer en France entre 1950 et 1985 . Paris: Editions INSERM; 1989.
25. F de Vathaire. Statistiques de santé Estimation de l'incidence des cancers en France 1983-1987. Paris: INSERM; 1990.
26. S Hercberg, P Preziosi, S Briancón, P Galan, I Triol, D Malvy et al A primary intervention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and mineral in cardiovascular diseases and cancer in a general population: « The SU.VI.MAX Study ». Design, methods and participants characteristics. *Controlled Clinical Trials* (en prensa).
27. S Hercberg, P Preziosi, P Galan, M Devanlay, la Keller, C Bourgeois et al. Vitamin status of a healthy French population: dietary intakes and biochemical markers. *Int J Vit Nutr Res* 1994; 64:220-232.
28. la Dupin. Apports nutriticnnels conseillés pour la population française. Paris: Eds Technique et Documentation; 1992.
29. WHO. Classification Statistique Internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. 10<sup>ème</sup> révision Genève: World Health Organisation; 1993.p. 1-335.
30. Le Moullec N. Validation des documents iconographiques pour la mesure des quantités d'aliments ingérés. Mémoire présentée. 7ème. Paris: Université; 1993.
31. Hercberg S, Briancón S, Favier A, Galán P, Malvy D. Effet de la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants (Beta-carotène, vitamine E, vitamine C, sélénium et zinc) à dose nutritionnelle, sur l'incidence des cancers, des maladies cardio-vasculaires, de la cataracte, des infections, et sur la morbidité ressentie. Doc dactilographié. ISTNA/CNAM; 1992.

32. CF Bourgeois, RR Chartois , MF Counstans, PR George. Automated determination of vitamin C in food stuffs and biological tissues. *Analysis* 1989; 9:519-525.
33. Tanneau X, Feinberg M. Répertoire Général des Aliments (Régál). Micro pour Windows. Paris; 1994.
34. Hercberg S, Hebel P, Preziosi P et al. Les motivations des volontaires pour participer à une étude d'intervention dans le domaine de la prévention nutritionnelle: résultats d'un pre-test du projet SU. VI. MAX. *Rev Epidem et Santé Publ* 1995; 43:139-46.
35. Hercberg S, Briançon S, Favier A et al.. Le projet SU.VI.MAX: 100.000 volontaires pour la recherche en nutrition dans le domaine de la prévention. *Cah Nutr Diet* 1993; 1:56-64.
36. Hercberg S, Briançon S, Favier A, Galán P, Malvy D. Liste des items de la Banque de données Suvimax. Doc dactilographié. ISTNA/CNAM; 1992.
37. Informe de presentación en Barcelona del Estudio SU.VI.MAX. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 1997; 3:144-45.