

ARTICULO DE REVISION

Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante

Oxidative Stress and Antioxidant Defense System

Dra. Rosa Mayor Oxilia. Servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical, Asunción. Paraguay

Since the seventies there was an explosion in the areas of research and clinical practice, on free radicals and antioxidants. In this vast land which until yesterday was the heritage of chemists, biologists and physicists, medicine has been introduced steadily and an increasing number of health professionals interested in the phenomena of cellular oxidation.

Keys words: Antioxidants, Clinical practice, Radicals.

Resumen

Desde la década del setenta se produjo una verdadera explosión en las áreas de investigación y la clínica, relativas a los radicales libres y los antioxidantes. En este terreno vastísimo que hasta ayer fuera patrimonio de los químicos, los biólogos y físicos, la medicina se ha introducido con paso firme y cada vez es mayor el número de profesionales de la salud interesados por los fenómenos de la oxidación celular.

Palabras claves: Antioxidantes, Práctica clínica, radicales.

Radicales libres o especies reactivas de oxígeno.

Se considera radical libre (RL) o especie reactiva de oxígeno (ERO) aquella molécula que en su estructura atómica presenta un electrón desapareado o impar en el orbital externo, dándole una configuración que genera una alta inestabilidad. En la molécula de oxígeno se conocen las siguientes especies reactivas:

- O₂ Anión súper óxido.
- H₂O₂ Peróxido de Hidrógeno.
- HO radical hidróxido.
- 1 O₂ Oxígeno singulete.

El oxígeno es un elemento imprescindible para la vida, pero es fuente de radicales libres, que si no se neutralizan de forma adecuada pueden tener efectos deletéreos sobre la función celular. Se dice que existe "estrés oxidativo" cuando existe una excesiva exposición a oxidantes y/o una capacidad antioxidante disminuida (2).

Todos los seres vivos que utilizan O₂ para la liberación de energía generan RL. Existen varias fuentes capaces de producirlos, dentro de ellas las mitocondrias constituyen las más importantes aunque existen otras como los peroxisomas (organelas del citosol muy ricas en oxidasas), los leucocitos polimorfonucleares (cuando se activan por diversas proteínas que actúan sobre ellos, ejemplo complemento, interleukinas, etc., particularmente durante los procesos inflamatorios) y la enzima xantina deshidronasa, que se encuentran en los endotelios (3-5).

En 1954 la Doctora Rebeca Gerschman sugirió por primera vez que las ERO eran agentes tóxicos y generadores de patologías, estableciendo tres postulados básicos:

1. Los RL constituyen un mecanismo molecular común de daño cuando los animales son sometidos a altas presiones de oxígeno y a radicales ionizantes.
2. El desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes producían los efectos tóxicos.

3. La producción de RL es un fenómeno continuo con implicaciones en el envejecimiento y la carcinogénesis (1).

Actualmente estos postulados se mantienen vigentes y son la base para múltiples investigaciones.

Sistema de defensa antioxidante.

Las reacciones de oxidación son esenciales en los procesos metabólicos celulares. Dichas reacciones involucran la transferencia de electrones que producen RL6. Esta situación es incompatible con la vida, a menos que existan en las células mecanismos de defensa que neutralicen los RL. A estas defensas se les denomina antioxidantes y se considera como tal a cualquier sustancia que en concentraciones normales posea una afinidad mayor que cualquier otra molécula para interactuar con un RL.

El antioxidante al colisionar con él, le cede un electrón oxidándose y transformándose en un RL débil no tóxico (3,7-9). No todos los antioxidantes actúan de esta manera, los llamados enzimáticos catalizan o aceleran reacciones químicas que utilizan sustratos que reaccionan con los RL.

De lo dicho anteriormente se deduce que los antioxidantes pueden ser enzimáticos o no. Estos se clasifican en endógenos (se encuentran en el organismos y son sintetizados por sus células) y exógenos (ingresan a través de la dieta) (tabla 1).

Tabla 1 Clasificación de los antioxidantes.

Exógenos	Endógenos No enzimáticos.
Vitamina E (VE)	Glutación. Coenzima Q
Vitamina C (VC)	Ácido tiótico.
Betacaroteno (BC)	Enzimáticos. Cofactor.
Flavonoides	Superóxidodismutasa (SOD), cobre, manganeso, zinc. Catalasa (CAT), hierro
Licopeno	Glutaciónperoxidasa (GPX) Selenio

A. Vitamina C: Neutraliza el oxígeno singulete. Captura radicales hidroxilo. Regenera la forma oxidada de la vitamina E.

B. Vitamina E: Neutraliza el oxígeno singulete. Captura radicales hidroxilo. Captura anión superóxido. Neutraliza peróxidos.

C. Betacarotenos: Neutraliza el oxígeno singulete. Neutraliza el oxígeno singulete.

D. SOD: Eliminan el anión superóxido.

E. CAT y GPX: Previene la reducción del peróxido de hidrógeno para formar el radical hidroxilo (10-12).

Dentro de los antioxidantes es importante destacar a ciertos oligoelementos cuya incorporación al organismo es necesaria por constituir parte del núcleo activo de las enzimas antioxidantes. Estos oligoelementos son: cobre, zinc, selenio, magnesio y hierro (11,12).

Estrés oxidativo: su papel en el envejecimiento y sus patologías.

En la vida de los organismos aerobios, es decir, aquellos que usan el oxígeno como medio para conseguir energía, existe el peligro de que sus defensas antioxidantes se vean sobrepasadas por las fuerzas oxidantes. Esta situación se denomina estrés oxidativo y se relaciona con diferentes enfermedades así como con el envejecimiento (9,13-15).

Harman desde 1954 planteaba que la expectativa de vida aumentaba disminuyendo el grado de fenómenos oxidativos. Esto se lograría mejorando los hábitos higiénicos dietéticos y aumentando las defensas antioxidantes (16).

Son numerosas las patologías que han sido asociadas con este disbalance entre oxidantes y antioxidantes; la aterosclerosis, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la Diabetes Mellitas, enfermedades autoinmunes, inflamatorias crónicas, situaciones de injuria por isquemia y repercusión en los tejidos, el síndrome de distrés respiratorio, etc (9).

La enfermedad cardiovascular secundaria al proceso de aterosclerosis constituye la primera causa de mortalidad e

invalidez en los países desarrollados, y dentro de ellas el infarto agudo de miocardio ocupa un lugar cimero (17). Numerosas experiencias "in vitro" e "in vivo" demostraron que en esta patología existe una activación de la peroxidación lipídica.

Los productos de este daño oxidativo sobre los lípidos se acumulan en las paredes vasculares dando las características anatómo-patológicas de la aterosclerosis.

Las LDL principales transportadoras de colesterol hacia la célula sufren modificaciones oxidativas (constituyendo uno de los mecanismos básicos de la aterogénesis (18,19).

Estudios realizados han demostrado la disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares con suplementos individuales de antioxidantes (20,21).

El proyecto CHAOS (Cambridge Heart Antioxidantes Study) agrupó a 2000 pacientes con enfermedad coronaria comprobada por angiografía observándose una reducción significativa del infarto agudo del miocardio en el grupo tratado con vitamina E a la dosis de 800 UI /día contra el grupo placebo (22).

La presencia o incremento con los años de productos oxidativos del ADN señalan una permanente agresión causada por estrés oxidativo, lo que tiene serias consecuencias carcinógenas y mutantes (23).

Existen múltiples evidencias epidemiológicas que demuestran la correlación inversa entre la ingestión de antioxidantes y el riesgo de adquirir diversos tipos de cáncer principalmente de la boca, vías aéreas superiores, pulmón, tubo digestivo, próstata y aparato genital femenino.

Estos estudios tienden a señalar el betacaroteno como el agente protector en patologías tumorales. Algunos autores han relacionado el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- alfa) con la presencia de estrés oxidativo (24-27).

Evaluación de estrés oxidativo y los antioxidantes

La presencia de una correlación inversa entre algunos antioxidantes y las patologías del envejecimiento indican que muy pronto las determinaciones de defensas antioxidantes formaran parte de los estudios que evalúan el perfil de riesgo de un individuo 1. Los RL presentan una vida media muy efímera lo que representa una de las principales limitaciones para su detección (tabla 2).

Tabla 2 Medidores del estrés oxidativo o daño biomolecular.

Biomoléculas	Método
Lípidos	Químico, luminiscencia. MDA. Dienos conjugados. Peróxidos. Pentano, Etano
Proteínas	Compuestos carbonílicos. Grupos sulfhidrilos. Fragmentación de proteínas. Actividad de enzimas. Grupo aminos libres.
ADN	Bases modificados.

El daño oxidativo cada vez se implica más en las enfermedades degenerativas relacionadas con el envejecimiento. Combatir los factores que llevan a esta situación tales como: agentes químicos (metales pesados, xenobióticos y el humo del tabaco), agentes físicos (radiaciones ultravioletas e hiperoxia), drogas (adriamicina), factores orgánicos y metabólicos (dieta hipercalórica, insuficiente en antioxidantes, diabetes mellitus, procesos inflamatorios y traumatismo, el ejercicio estimulante y fenómenos de izquemia y reperusión), son de gran importancia para evitar el desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes (5,28,29).

Los conceptos de medicina preventiva han evolucionado con rapidez en el último decenio (39). Se estima que un mejor control de los factores de riesgo incluidos aumento del ejercicio, disminución del tabaquismo y mejoramiento de la dieta podrían prevenir del 40 al 70% de las muertes prematuras, un tercio

de todos los casos de incapacidades agudas y dos tercios de todas las crónicas (30).

Existen evidencias clínico epidemiológicas que responden los beneficios al consumo de antioxidantes, ya sea dietario o como suplemento (10,26,32,33). La alimentación es de vital importancia para proveer de antioxidantes nuestro organismo, especialmente cuando las condiciones de vida del individuo han disminuido el potencial de sus sistemas de defensas (34).

Se ha podido establecer que la dieta humana contiene, además de los macro y micro nutrientes, una serie de compuestos no nutrientes bioactivos, de origen vegetal, que pueden ser importantes para la salud, conocidos como fitoquímicos. Entre éstos, los fitoestrógenos constituyen un grupo de compuestos no esteroideos, que pueden comportarse como agonistas o antagonistas de los estrógenos.

Los principales fitoestrógenos con importancia en nutrición y que pueden tener relevancia sobre la salud humana son las isoflavonas, los lignanos y los cumestanos, siendo especialmente activas las primeras (36)

Las isoflavonas se encuentran en una variedad de plantas, incluyendo frutas y vegetales, aunque es el poroto de soya el que presenta las más altas concentraciones (Tabla 3).

Tabla 3. Contenido de isoflavonas en algunos alimentos *

Alimentos	Isoflavonas totales (mg/100g)
Poroto de soya	153
Harina de soya	148 - 178
Leche de soya (polvo)	194
Salsa de soya	0,1 – 1,6
Tofu	28
Miso	42,5
Té verde (Japón)	0,05
Porotos (diferentes variedades)	0,21 – 0,74

*Base de datos de USDA-Iowa StateUniversity

La acción de las isoflavonas a nivel celular y molecular puede modificarse por factores como la concentración del ligando, los niveles endógenos de estrógenos u otros esteroides, la presencia de reguladores transcripcionales y por el tipo de receptores intracelulares de estradiol [Ra y Rβ].

Además de la acción de las isoflavonas por interacción con los receptores del estradiol, estos compuestos pueden actuar fisiológicamente a través de:

1. Inhibición de enzimas que participan en el metabolismo de los esteroides: estrógeno sintetasa (aromatasa), tirosina quinasa, 5areductasa, sulfatasa, sulfotransferasa, 17βhidroxi-esteroide de hidrogenasa y la 3βhidroxi-esteroide dehidrogenasa (37).
2. Estímulo de la síntesis de la globulina que une hormonas sexuales (SHBG) (38-39)
3. Inhibición de la producción de radicales libres del oxígeno (propiedades antioxidantes) (40).

Fitoestrógenos y sus implicancias clínicas

Prevención de cáncer: Las isoflavonas tienen potencialidad anticancerígena. Los primeros estudios se centraron en la actividad estrogénica, particularmente en la capacidad para reducir el riesgo de cáncer de mama, posteriormente los estudios han revelado que sus efectos sobre la prevención del cáncer pudieran estar mediados por mecanismos no hormonales. Los mecanismos propuestos para estas acciones incluyen:

1. Inhibición de DNA topoisomerasas;
2. Supresión de la angiogénesis;
3. Inhibición de la inducción a diferenciación en líneas celulares de cáncer; y
4. Inducción de la apoptosis (41).

En muchos estudios, la atención se ha focalizado sobre la genisteína, sustancia que sería el principal anticancerígeno presente en la soya, por sus propiedades antioxidantes y como inhibidor de las proteínas tirosina-quinasa (42)

Hasta este momento, al menos en nuestro conocimiento, no hay protocolos en humanos acerca del uso de soya o sus derivados en la prevención primaria o secundaria del cáncer. La incidencia del cáncer de mama varía en diferentes comunidades en el mundo y los estudios de migración de poblaciones sugieren que estas diferencias se explicarían mejor por factores ambientales que por condiciones genéticas.

- Osteoporosis
- Enfermedades cardiovasculares

Conclusiones.

En la actualidad la expectativa de vida del ser humano es de 75 a 78 años y puede incrementar a 85 años en las próximas dos décadas; sin embargo, no es claro si pueda ser satisfactorio vivir estos años adicionales. Muchas de las enfermedades propias de las sociedades occidentales son dependientes de las hormonas y los estudios epidemiológicos han llevado a establecer una estrecha asociación entre la incidencia de enfermedades tales como cáncer de próstata, de mama, de colon, enfermedades cardiovasculares (ECV), con la carencia de cierto tipo de vegetales en la dieta.

La medición de las defensas antioxidantes nos permite evaluar el perfil de riesgo de los individuos a padecer las enfermedades relacionadas con el desbalance entre oxidantes y antioxidantes. Alimentos ricos en vitaminas A, C, D y E deben ser incluidos en la dieta para contribuir a elevar dichas defensas.

Referencias

1. Ferreira R. Estrés oxidativo y antioxidativo: de las ciencias básicas a la medicina aplicada. Buenos Aires: Hospital Militar Central; 1998.
2. González-Mangadoa N, Morera Prats J. Oxidación celular y fármacos mucoactivos antioxidantes. Arch Bronconeumol 2001; 37: 407-410.
3. Turnes J. Fuentes, Intracelulares de especies oxidantes en condiciones normales y patológicas. Antioxidantes y calidad de vida. 1994; 1: 16-19.
4. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and injury. Lab Invest 1982; 47: 412-25.
5. Canas PE. The role xantinaoxidasa and the effects of antioxidants in ischemia reperfusion cell injury. Acta PhysiolPharmacolTherLatinoam 1999; 49(1):13-20.
6. Sohal RE. The free radical hypothesis of aging; an appraisal of the current status. Aging Clin Exp Res 1993; 5: 3-17.
7. Rodríguez C, Rodríguez J, Obregón O, Rodríguez M, Ordaz C, Acosta J. Radicales libres: parte I, consideraciones químicas, bioquímicas y fisiopatológicas. RevCardiol 1994; 14 (5): 73-84.
8. Rodríguez C, Rodríguez J, Obregón O, Rodríguez M, Acosta J, Ordaz C, et al. Radicales libres: parte II cáncer, diabetes y envejecimiento. RevCardiol 1995; 15 (1) 13-9.
9. Montero E. Los radicales libres y las defensas antioxidantes. An FacMed (Perú) 1996; 57 (4):278- 81
10. Jimenez I, Speisky C, Noran C. Radicales libres y antioxidantes en la prevención de enfermedades: II mecanismo de defensa antioxidantes. ReuChilNutr 2000; 27 (2): 210-9.
11. Parker L. Vitamina E is nature's master antioxidant. Science and Medicine. 1994; 1: 54-63.11.
12. Fridovich J. Superoxide dismutases. Ann Rev Biochem 1975; 44: 147- 59.
13. Cog JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. Revista de Neurología. 1992; 202: 689- 94.
14. Envejecimiento. En: Cardellá Rosales L, Hernández Fernández R, Upmann Ponce de León C, Vicedo Tomey A, Pérez Díaz A, Sierra Figueredo S, et al. Bioquímica médica: bioquímica especializada. Ciudad de La Habana: Ciencias Médicas; 1999; T 4. p. 1459-68.
15. Harmana D. Free radical theory of aging. En: Albano E, Dianzani MU, Poli G. Free radicals: from basic science to medicine. Berna Birkhauser Verlag Bsel. 1993:124- 44.
16. Reyes JS, Escobar Yendez N, Álvarez Puig N. Mortalidad con infarto agudo del miocardio en una unidad de cuidados intermedios. Revista Cubana de Medicina. 1997; 36 (2): 112-16.
17. Ledwozyw A, Michalack J, Stepie A, Kadziolka A. The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. Clinical Chemical Act 1986; 155: 275-84.
18. Steinberg D. Antioxidantes y aterosclerosis; a current assessment. Circulation. 1991; 13: 341- 90.
19. Céspedes Cabrera T, Sánchez Serrano D. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. Rev Cubana CardiolCirc Cardiovasc 2000; 14 (1): 55-60.
20. Hodis HN, Mack WJ, Labree L, Cashin Hemhill L, Seranian A, Johnson R, Azen S. Serial angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduce progression of coronary atherosclerosis. JAMA 1995; 273: 1849- 54.
21. Stephens NG, Parsons A, Shofield PM, Kelly F, Cheesman Mitchell MJ, et al. Randomised controlled

- trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781- 86.
22. Ames BN, Saul RL Oxidative DNA damage as related to cancer and aging. *ProgClinBiol Res* 1986; 209 A: 11-26.
23. Gaby SK, Bendich A, Singh VN, Machlin L J. A scientific review. New York: Marcel Dekker; 1991.
24. The alpha - tocopherol, beta carotene cancer prevention study group. *New Engl J Med* 1994; 330:1029- 35.
25. Speisky C, Jimenez I. Radicales libres y antioxidantes en la prevención de enfermedades III: evidencias clínico epidemiológicas de los riesgos y beneficios asociados al consumo de antioxidantes en la prevención de enfermedades cardiovasculares. *RevChilNutr* 2000; 27 (3): 314- 25.
26. Naves NU, Moreno FS, Comunicaes intercelular con conexas; importancia nacarcionogénesis el papel modulador dorcarotenoides. *Rev Bras Farm* 2000; 36 (1): 1- 11.
27. Calderón Guzmán D, Hernández Isla JL. Cartilla Serna L. Hernández Garcías E, Barragán Mejia G, Rodríguez Pérez R, et al. El ozono como molécula reactiva; concepto actual. *Perinatal Reprod Hum* 2000; 12 (2): 115-23.
28. Freeman BX, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab invest* 1982; 47; 412- 25.
29. Weinsier R. 2 Dieta. En: Bermett JC, Plum F. Cecil: tratado de medicina interna. 20 ed. México: Interamericana; 1998; Vol 1; Pte 1. p. 33- 7.
30. Moreno JB, Galbiatti JA, García PG de C, Cohelho MPV, Kai FNT. Neto FM. Efeito de vitamina E, da vitamina C e da associacao vitamina E – vitamina C, na síndrome do isquemia- reperfusao, en membro posterior de rato. *Rev Med (Sao Paulo)* 1999; 78 (7): 526-35.
31. Nave MMU. Betacaroteno a cancer. *RevNuts* 1998; 11(2). 99115.
32. ValezuelaBocono A. Estrés oxidativo una enfermedad de nuestros tiempos: el beneficio de la suplementación de la dieta con sustancias antioxidantes. *RevChilReumatol* 2000; 16 (2): 57-66.
33. Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanism and associations. *Scand J ClinLabInvest* 1990; 50: 201:2-23.
34. Setchell KDR. Phytoestrogen: the biochemistry, physiology, and implication for human health of soy isoflavone. *Am J ClinNutr* 1998; 68: 1333S-1346S.
35. Setchell KDR, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 1999; 129: 758S-67S
36. Kirk CJ, Harris RM, Wood DM, Waring RH, Hughes TJ. Do dietary phytoestrogen influence susceptibility to hormone-dependent cancer by disrupting the metabolism of endogenous oestrogens? *BiochemSocTrans* 2001; 29: 209-16.
37. Pino AM, Valladares L, Palma M, Mancilla A, Yáñez M, Albala C. Dietary isoflavones affect sex hormone - binding globulin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2797-800.
38. Mousavi Y, Adlercreutz H. Genistein is an effective stimulator of SHBG production in hepatocarcinoma human liver cells and suppresses proliferation of these cells in culture. *Steroid* 1993;58: 301-4.
39. Tikkanen MJ, Wahala K, Ohala S, Vihma V, Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low-density lipoprotein oxidation resistance. *Proc NatlAcadSci USA* 1998; 95: 3106-10.
40. Messina M, Gugger ET, Alekel DL. Soy protein, soybean isoflavones, and bone health: a review of the animal and human data. In: *Handbook of Nutraceuticals and Functional Food*: Ed. Wildman R. CRC Press, Boca Raton, FL 2001; 77-98.
41. 42. Akiyama T, Ogawara H. Use and specificity of genistein as inhibitors of protein-tyrosine kinase. *Methods Enzymol* 1991; 201: 362-70

Solicitud de Sobretiros:

Dra. Rosa Mayor Oxilia
Instituto de Medicina Tropical
Asunción, Paraguay
ramayor@yahoo.com