

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume **18**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2005**

Artículo:

Perspectivas del uso de antioxidantes
como coadyuvantes en el tratamiento
del asma

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Perspectivas del uso de antioxidantes como coadyuvantes en el tratamiento del asma*

IVONNE MARÍA OLIVARES-CORICHI[†]
ALBERTO MARTÍN GUZMÁN-GRENfell[§]
MARTHA PATRICIA SIERRA VARGAS[§]
REXY DEL SOCORRO MENDOZA ATENCIO[§]
JUAN JOSÉ HICKS GÓMEZ[§]

* Revisión y estudio en progreso apoyado parcialmente por el proyecto: FOSEMARNAT-2004-01-27.

† Unidad de Investigación, Hospital Juárez de México, México, DF.
§ Laboratorio de Bioquímica Inorgánica, Unidad de Investigación, INER, México, DF.

Trabajo recibido: 15-II-2005; aceptado: 27-IV-2005

RESUMEN

154

Al tratarse de un proceso inflamatorio, en el asma hay participación e incremento en la generación de especies reactivas del oxígeno, dando lugar a un desequilibrio oxidante/antioxidante, fenómeno que se ha descrito como estrés oxidante, que causa daño a diferentes biomoléculas. La utilización de agentes antioxidantes exógenos o activadores de antioxidantes endógenos como coadyuvantes de la terapéutica del paciente asmático, es una posibilidad a discutir.

Palabras clave: Estrés oxidante, especies reactivas del oxígeno, daño pulmonar en asma.
Key words: Oxidative stress, oxygen reactive species, lung damage in asthma.

ABSTRACT

Oxidative stress seen in bronchial asthma can damage different kinds of biomolecules; this oxidant/antioxidant imbalance results from an increment in the production of oxygen reactive species. The utilization of exogenous antioxidant agents or promoters of endogenous antioxidants can be seen as an alternative therapy for asthma that is worth discussing.

INTRODUCCIÓN

Los padecimientos inflamatorios crónicos del pulmón cursan, generalmente, con un desequilibrio oxidante/antioxidante que se considera como la causa más importante del daño tisular. La presencia de esta situación metabólica puede activar algunos factores de transcripción sensibles a los cambios redox; tal es el caso de los genes protectores antioxidantes¹.

El glutatión (GSH) es un tripeptido ubicuo (γ -Glutamil-cisteinil-glicina) que tiene como característica fundamental el presentar un gru-

po SH (tiol) que le confiere la capacidad de funcionar como un agente antioxidante vital intra y extracelular contra el estrés oxidante/nitrosante; razón por la que esta molécula tiene una participación esencial en el control de los procesos oxidantes en el pulmón². Hallazgos recientes han demostrado que GSH es importante en la modulación inmunológica, en la remodelación de la matriz extracelular, apoptosis y respiración mitocondrial. La enzima limitante en la síntesis de GSH es la γ -glutamil-cisteína sintetasa (γ -GCS). En el hombre, las subunidades pesada y ligera de la sintetasa son reguladas en

las células pulmonares por AP-1, y por elementos de la respuesta antioxidante como son los factores de crecimiento, agentes pro y antiinflamatorios y los antioxidantes fenólicos.

En el humano asmático se encuentran alterados; incluso su expresión fenotípica ha sido asociada con una reducida captación de selenio, que es un elemento esencial junto con su cofactor, el glutatión, para la actividad de la enzima antioxidante glutatión peroxidasa (GSH-Px)³, enzima dependiente de selenio, que es inhibida en presencia de radicales hidroxilo y anión superóxido durante el estrés oxidante. La GSH-Px es esencial para la remoción de productos tóxicos formados durante la lipoperoxidación y de H_2O_2 (Figura 1) formado continuamente como resultado del reclutamiento, acumulación y activación de leucocitos durante el proceso inflamatorio

pulmonar⁴. La GSH-Px también está involucrada como reguladora de la vía lipoxigenasa del ácido araquidónico. La reducción del peróxido 12-hidroperóxido del ácido tetra-eicosanoico a su respectivo 12-hidroxi-derivado que es un precursor del leucotrieno B4 y es considerado como un importante mediador en el proceso inflamatorio del asma⁵. Una disminución de la actividad de GSH-Px en leucocitos permite la acumulación del ácido 12-hidroperoxi-tetra-eicosanoico en las vías respiratorias y puede estimular a la lipoxigenasa e inhibir la vía de la cicloxigenasa⁶, condición que conduce a una acumulación de los productos formados en el metabolismo del ácido araquidónico. La inactivación de la enzima pudiera ser uno de los prerequisitos que conducen a la inflamación de las vías aéreas en el humano asmático⁷.

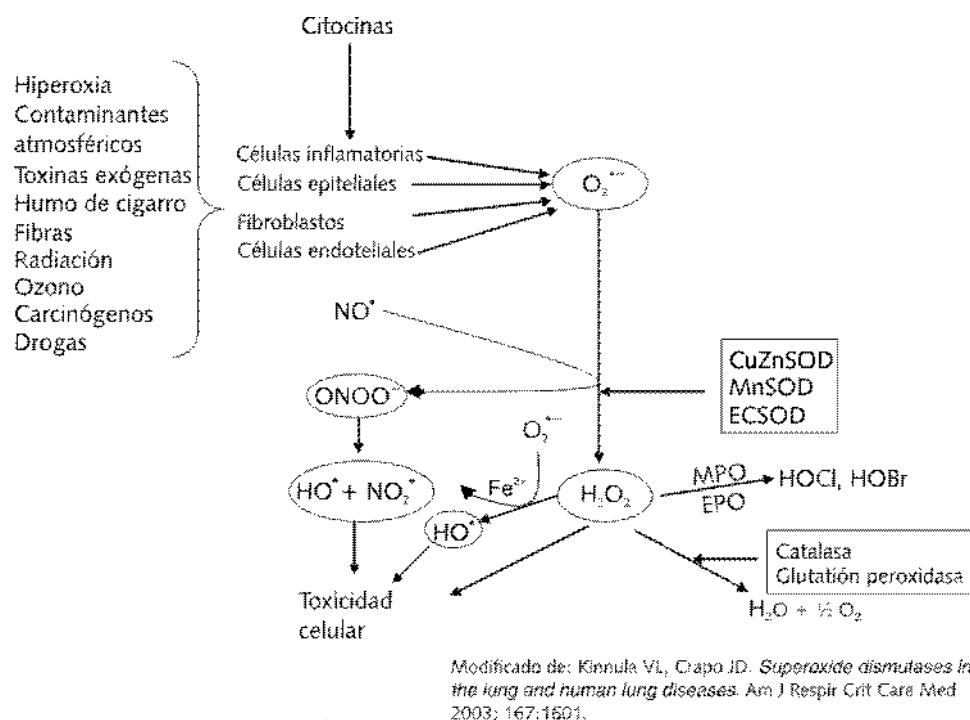


Figura 1. En el extremo superior izquierdo se presentan algunos factores externos que, al igual que algunas citocinas inducen la generación de anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) en las diversas estirpes celulares del aparato respiratorio que presencia de óxido nítrico (NO^{\cdot}) radical forma peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$) que origina procesos de daño y nitración de proteínas. Cuando el anión superóxido es inactivado por las SOD da lugar a la formación de peróxido de hidrógeno que es catabolizado para formar agua. El peróxido de hidrógeno es utilizado por el leucocito para formar especies reactivas halogenadas. (Ver texto).

En asma experimental se ha demostrado la importancia de los grupos SH disponibles para fines antioxidantes; la administración de N-acetil-cisteína en ratas con asma experimental induce cambios en el estatus oxidante al reducir la función y expresión génica de factores de transcripción y de citocinas inflamatorias, inhibiendo adicionalmente la eosinofilia y la hiperresponsividad de las vías aéreas a 5-hidroxi-triptamina⁸.

Por otro lado, se ha demostrado una disminución en la actividad de la enzima superóxido dismutasa (Cu, Zn-SOD), tanto en las células epiteliales bronquiales como en los fluidos bronquioalveolares de individuos asmáticos e individuos sanos que no utilizaban corticosteroides inhalados, en contraste con los que los utilizaban y que presentaron una actividad normal. Esta respuesta se debe a una inducción en la síntesis de la enzima activada por los corticoides, como ya fue demostrado por nuestro grupo en estudios experimentales realizados en rata utilizando tejido pulmonar⁹. Otra de las isoenzimas de SOD es la mitocondrial (MnSOD), considerada como una isomorfa esencial para la vida del ratón, pues su deficiencia se acompaña de letalidad neonatal muy elevada. Los ratones que sólo expresan el 50% de la actividad presentan una susceptibilidad aumentada al estrés oxidante y una disfunción mitocondrial severa. Numerosos estudios han demostrado que la inducción de MnSOD protege contra insultos prooxidantes resultantes del tratamiento con citocinas, luz ultravioleta, radioterapia e isquemia-reperfusión. La sobreexpresión de la enzima permite una protección contra estímulos pro-apoptóticos como es el daño por isquemia.

En diversos procesos, incluyendo: cáncer, envejecimiento, rechazo inmunológico a trasplantes y asma, se presenta una disminución en la actividad de la enzima que se ha relacionado con una inactivación oxidante consecuente con una modificación postraduccional de la SOD, debida a la nitración de una tirosina esencial para su funcionamiento. El único oxidante conocido para la SOD es el peroxinitrito (ONOO^-)¹⁰ producido durante el estrés oxidante como consecuencia de la interacción entre el anión superóxido (O_2^-) y el óxido nítrico (NO^\cdot) (Figura 1); situación que afecta adicionalmente la relajación del músculo

liso con las consecuencias obvias (hipertensión, bronquiolo-constricción). La inhibición de la Mn-SOD facilita la acumulación de su sustrato, el anión superóxido, con la formación de mayores cantidades de peroxinitrito, conduciendo a disfunción mitocondrial y muerte celular.

La utilización racional de agentes antioxidantes es obvia, dado que el control del estrés oxidante, en procesos como el asma, supera los mecanismos de inactivación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y especies reactivas de nitrógeno (ERN). En contraste con la utilización de antioxidantes, y buscando abatir el estrés oxidante, se ha propuesto inhibir farmacológicamente la generación de ERO, inactivando las enzimas generadoras de anión superóxido¹¹. Esta propuesta, lejos de resolver el problema, conduciría al paciente a un estado de susceptibilidad al abolir el estallido respiratorio y los mecanismos de defensa leucocitarios, además de afectar otros procesos fisiológicos mediados por ERO. El suplemento exógeno de antioxidantes es esencial y las dos opciones viables son la dieta y la administración de antioxidantes indicada por el médico.

ANTIOXIDANTES Y DIETA

El impacto de los diversos nutrientes en relación con las enfermedades pulmonares obstructivas ha sido relacionado, de manera particular, con la ingesta de vitaminas y diversas moléculas contenidas en legumbres y frutas con actividad antioxidante¹² (Tabla I). La defensa del pulmón a los *insultos o amenazas* oxidantes se lleva a cabo por los sistemas antioxidantes que modulan o atenúan, tanto el desarrollo crónico de las enfermedades pulmonares como el decremento de la función pulmonar. Los agentes antioxidantes pueden ejercer también una importante participación en las interacciones gene-medio ambiente en padecimientos como el asma¹³. Entre las sustancias que han sido utilizadas como suplementos, sin tener propiedades antioxidantes, están los ácidos grasos insaturados omega-3, que son obtenidos de aceites de pescado; sin embargo, existe información controvertida de su eficacia, ya que su administración como su-

Tabla I. Moléculas antioxidantes naturales y sintéticas¹².

Sustancia	Fuente
Ácido ascórbico	Vegetales verdes, granos, toronja, kiwi, limón, espárragos, aguacate, remolacha, brócoli, coles de Bruselas, melón, grosella, col, mango, mostaza fresca, cebolla, naranja, papaya, perejil, chícharo, piña, rábano, espinaca, fresa, acelga, jitomate, nabo fresco, berro, castañas, berenjena, poro, apio, endivias, papa, ajo, manzana.
Tocoferoles (α , γ)	Espinacas, nuez, cacahuate, cereales, germen de trigo, aceites vegetales envasados en frío, berro, perejil, polen.
β -caroteno	Aceite de hígado de pescado, hígado, alfalfa, albaricoque, espárragos, remolacha, brócoli, melón, zanahoria, acelga, diente de león fresco, ajo, col, mostaza, papaya, perejil, durazno, pimiento rojo, camote, espinaca, espirulina, calabaza, nabo, berro, lechuga, ciruela, aceitunas, betabel, apio, jitomate, almendras.
Licopeno	Jitomate, sandía, guayaba
Europeína	Uva, vino tinto
Oleína	Aceite de oliva
Flavonoides	Germinado de alfalfa, espinaca, limón, cebolla, chiles (manzano, serrano, poblano, jalapeño, de árbol verde), nopal, brócoli, guayaba, fresa, zarzamora, manzana roja, uva roja, naranja, pimienta negra, vino, cerveza, té verde, té negro, soja. Plantas: arándano, Gingko biloba, cardo.
17 β -estradiol	Hormonas esteroides
N-acetil-cisteína	Síntesis química, producto del metabolismo
Piridoxamina (B6)	Carne, vísceras, pescado, leche, huevo, cereales de grano entero, papa, camote, espinacas, ejotes, germen de trigo, cáscara de arroz, aguacate, avellanas, almendras, cacahuates, plátano, levadura de cerveza.
Melatonina	Producto metabólico
Ácido úrico	Producto metabólico
Cisteína	Aminoácido
Taurina	Producto metabólico

plemento se acompaña de un efecto protector en contra de la hiperreactividad de vías aéreas y el decremento de la función pulmonar. En contraste, en un estudio en niñas, el consumo de pescado se relacionó con menor hiperreactividad de vías aéreas y mejor función pulmonar, pero este estudio longitudinal no proporcionó evidencias de que un incremento en la administración de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 protegiera en contra de la enfermedad. El efecto del pescado puede atribuirse a otro tipo de moléculas posiblemente antioxidantes. Este tipo de información debe de ser corroborada, pues frecuentemente se trata de correlaciones epidemiológicas no bien fundamentadas, al igual que muchos de los resultados relacionados con la eficacia de agentes antioxidantes, sobre todo cuando se administran de manera

individual a dosis única y **no** en forma de una mezcla de agentes antioxidantes cuya eficiencia es evidente, ya que están conformadas por diversas moléculas antioxidantes que presentan diferentes potenciales redox, distintos en cada constituyente, permitiendo la reducción (recuperación de su capacidad antioxidante) de varias de ellas por la interacción con otras de la misma mezcla, después de oxidarse por su función depuradora (*scavenger*) como consecuencia de la interacción con los *insultos* oxidantes. Dicho en otras palabras, se establece una cadena de oxidoreducciones que mejora la eficiencia de la mezcla¹⁴. Absurdamente, estas mezclas antioxidantes pueden contener metales en su composición, los cuales son prooxidantes.

Datos epidemiológicos sugieren que el consumo de fruta fresca puede proporcionar una efí-

ciente protección antioxidant, teniendo la ventaja de que pueden ingerirse varios agentes antioxidantes durante la dieta. A pesar de estas consideraciones, en la actualidad no contamos con datos claros que indiquen cuáles nutrientes pueden ser los más eficientes¹⁵. Mientras algunos estudios evalúan la utilización diaria de vitamina C, otros consideran y analizan la ingestión dietética de otros antioxidantes; sin embargo, al considerar esta opción es necesario tomar en cuenta las intercorrelaciones entre los compuestos antioxidantes, particularmente en los casos de la vitamina C, el β -caroteno, los flavonoides y otros micronutrientes que suelen estar presentes en una sola fruta, dificultando la posible evaluación de la eficiencia particular de cada uno.

Algunos subgrupos de individuos que presentan altos niveles de estrés oxidante, como los fumadores, se benefician con suplementos de vitamina C, ya que frecuentemente presentan una capacidad antioxidant inadecuada como consecuencia de una ingesta insuficiente de vitaminas antioxidantes¹⁶; en este grupo fue posible disminuir la tos y sibilancias por medio de la administración oral de vitamina C¹⁷. Estudios de función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sugieren la administración diaria de vitamina C en concentraciones ligeramente superiores a las raciones dietéticas diarias recomendadas (RDDR)¹⁸, (50 mg/día en adultos sanos). A los fumadores se les administraron 100 mg/día; este incremento de 100% en relación con la RDDR permitió que los pacientes presentaran un incremento de aproximadamente 20 mL en FEV₁¹³.

Estudios longitudinales apoyan la hipótesis de que el consumo de fruta fresca tiene un efecto benéfico en la función pulmonar. En niños, el consumo de fruta fresca y particularmente la rica en vitamina C (cítricos) se ha relacionado con disminución en los síntomas del asma y mejor función respiratoria. Este efecto fue observado con distintos regímenes de fruta ingerida (una a dos veces por semana comparada con una sola vez), demostrando una mejor respuesta en el grupo que ingirió fruta más de una vez a la semana. Estudios experimentales en pacientes con asma sugieren que

la infusión de magnesio durante las crisis asmáticas pudiera tener efectos benéficos, pero en realidad no se han demostrado efectos satisfactorios, al igual que los resultados de estudios realizados con selenio, sodio y aceites de pescado, que han resultado negativos.

En contraste, la utilización de vitaminas antioxidantes en concentraciones superiores a la DRRD correspondiente, tiene efectos benéficos e incluso es recomendada en individuos expuestos a fotooxidantes, contaminantes atmosféricos, humo del cigarro, combustión de biomasa (humo de leña y carbón), así como en ejercicio vigoroso en niños y adultos mayores. Es difícil determinar la cantidad de vitaminas antioxidantes que cada individuo debe consumir, pero se ha demostrado que la máxima biodisponibilidad de la vitamina C se obtiene con una dosis de 200 mg/día en individuos sanos. El National Cancer Institute, de Estados Unidos, recomienda el consumo de cinco raciones de frutas y vegetales al día, lo cual corresponde a poco más de 200 mg de vitamina C. Es importante recordar que una ingestión mayor de vitamina C puede resultar dañina, pues el exceso circulante en plasma facilita que funcione como agente oxidante¹⁹, invirtiendo los beneficios antioxidantes en daño oxidante por hipervitaminosis.

Entre los compuestos antioxidantes más importantes que se encuentran en los diversos alimentos y que se utilizan como suplementos para mejorar la capacidad antioxidant, destacan tres nutrientes no energéticos.

Vitamina E. Se conocen ocho tocoferoles con actividad de vitamina E, el α -tocoferol, constituye el 90% en los tejidos animales, y es el más importante. Es el principal antioxidant liposoluble se encuentra, tanto en el plasma asociado a los lípidos circulantes como en las membranas celulares; en el humano, la proporción plasma-membrana es de 3:1.

La concentración de vitamina E en el plasma corresponde a la cantidad ingerida y la transportada por los lípidos circulantes (perfil lipídico); además, depende del grado de saturación máxima posible en la estructura membranal²⁰, ya que se ha demostrado que se debe mantener una proporción entre las concentraciones plasmáticas y membranales de la vitamina, que representa

un cociente de tres, razón por la que una vez establecida la saturación de la membrana, el exceso de la vitamina circulante es eliminada a través de la orina. Es importante considerar que la capacidad antioxidante en el humano, aun utilizando dosis farmacológicas variables (100 -500 UI/diarias) no se incrementa después de la saturación y que bastan 100 UI que equivalen a 100 mg/cada 72 horas para lograr este efecto. La vitamina E, como agente antioxidante, protege contra la lipoperoxidación, ejerciendo una función de depuración (*scavenger*) al interactuar e inactivar directamente a varias ERO, incluyendo el HO[•], el radical peroxilo, el triclorometilo (•CCl₃) que es producido a partir del tetracloruro de carbono, así como al anión superóxido O₂^{•-}, y al singulete de oxígeno ¹O₂[•].

Vitamina C (ácido ascórbico). Molécula hidrosoluble cuya biosíntesis fue definitiva durante la evolución para permitir la adaptación de los vertebrados marinos a la atmósfera terrestre que fue hiperóxica (35%) en el periodo *Pérmico* (hace 280 millones de años) durante la extinción masiva más desastrosa de la historia geológica. Durante la evolución el hombre, entre otras especies, se perdió la capacidad para expresar el gen de la L-gulonolactona-oxidasa, que es la última enzima en la vía sintética del ascorbato; al carecer de esta enzima, la vitamina C debe ser ingerida en la dieta, pues es capaz de interaccionar prácticamente con los mismos oxirradicales que la vitamina E, teniendo como ventaja adicional el volver a recuperar su forma reducida, lo cual le permite funcionar constantemente como antioxidante; es decir, se oxida y reduce con facilidad, incluso puede reaccionar con la vitamina E, reduciendo el radical tocoperoxilo y dar lugar a su transformación de α -tocoferol que es su estado antioxidante activo. El beneficio de la asociación de estas dos vitaminas se demostró experimentalmente en el cuyo, que fue alimentado con altas concentraciones de vitamina C, dando como resultado un incremento en las concentraciones de vitamina E tisular.

Es importante tener presente que altas concentraciones plasmáticas de vitamina C, en presencia de metales de transición (hemólisis, ingesta), puede facilitar la producción de radicales libres; por tanto, se debe tener cuidado con los

preparados polivitamínicos que contienen hierro, pues la vitamina C puede presentar un efecto prooxidante.

β -caroteno. Pigmento antioxidante presente en casi todas las plantas. Reacciona muy eficientemente con el singulete de oxígeno y otras ERO y, aunque es el más *importante precursor de la vitamina A*, debe recordarse que esta última no interacciona con el singulete de oxígeno y prácticamente carece de capacidad depuradora o de *apagamiento* de radicales libres; sin embargo, se ha difundido el concepto erróneo de que la vitamina A es un antioxidante.

En los últimos años se ha enfocado la atención en la *melatonina* (N-acetil-5-metoxitriptamina), sustancia derivada de la serotonina (una O-metilación y una N-acetilación) que funciona como neurohormona hipofisiaria, moduladora del sueño, conducta sexual, ritmos circadianos y fotoperiodos²¹; se ha demostrado la presencia de receptores asociados a proteínas G que responden a melatonina en ojo, riñón, tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos y cerebro; además, hay evidencias que la relacionan con padecimientos asociados al envejecimiento, probablemente debido a su eficiente actividad antioxidante²². Esta molécula inactiva eficientemente el radical hidroxilo (formando, 3-hidroxi-melatonina ciclica) y destoxifica directamente al anión peroxinitrito, óxido nítrico, singulete de oxígeno (pudiendo formar un endoperóxido prooxidante)²³, y al radical peroxilo. Por otro lado, también estimula varias enzimas antioxidantes incluyendo SOD, glutatión peroxidasa y reductasa, e inhibe la enzima óxido nítrico sintasa; adicionalmente, la melatonina es un agente quelante de metales de transición y reduce el daño por radicales en el DNA y en lípidos^{24,25}.

Debido a que la máxima concentración de melatonina plasmática se presenta durante la noche, se consideró como moduladora del sueño, función a la que actualmente se le adiciona la de ser un importante destoxificador de carbonilos tóxicos y productos de glicación (basura metabólica)²⁶. Finalmente se ha propuesto la melatonina como un neuroprotector potencial, en casos de enfermedad de Alzheimer, ya que es un excelente depurador de óxido nítrico, molécula que también se ha considerado

como participante esencial del proceso de envejecimiento.

Experimentalmente se han utilizado otros agentes antioxidantes (tio-prolina, tio-lipoico, cisteamina, etcétera), teniendo en común la mayoría de ellos, ser sustancias que tienen grupos SH (tioles) libres, que pueden suplir la deficiencia de glutatión, cisteína y otros tioles biológicos en procesos que cursan con estrés oxidante²⁷.

En los últimos años se ha insistido en considerar la administración del esteroide deshidro-epiandrosterona (DHEA) y su sulfato, que son precursores de la biosíntesis de testosterona y estradiol. A este esteroide se le ha considerado como un agente prácticamente pluripotencial para mejorar signos clínicos, actitudes de conducta y diversos estado de ánimo que acompañan al proceso de envejecimiento; incluso se ha propuesto que incrementan y "rejuvenecen" la respuesta inmunitaria, aumentan la energía vital, restauran la memoria, previenen las enfermedades cardíacas, incrementan la libido, etcétera, efectos subjetivos y poco definibles, además de que no cuentan con evidencias confiables ni mecanismos científicos que apoyen esas observaciones²⁸.

CONCLUSIONES

Aun desconociendo la posible participación fisiológica de las ERO en muchas funciones pulmonares, la sobreproducción de ERO durante el asma en niveles tales que superan a los mecanismos antioxidantes, invita a considerar las evidencias existentes y valorar la utilización simultánea de los agentes antiinflamatorios y de los agentes antioxidantes para ofrecer un mejor tratamiento para el asma.

REFERENCIAS

- McNee W. *Oxidative stress and lung inflammation in airways disease*. Eur J Pharmacol 2001;429:195-207.
- Rahman I, MacNee W. *Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation*. Eur Respir J 2000;16:534-554.
- Missé NLM, Powers KA, Gillon RL. *Reduced platelet glutathione peroxidase activity and serum selenium concentration in atopic asthmatic patients*. Clin Exp Allergy 1996;26:838-847.
- Sierra VMP, Olivares-Corichi IM, Torres RYD, et al. *Participación de los fosfolípidos plasmáticos como sus-tratos predisponentes al estrés oxidante*. XLIV Congreso Internacional de Endocrinología. Memorias (138). Diciembre, 2004. Acapulco, Guerrero. México.
- Robinson C, Holgate ST. *Mast cell-dependent inflammatory mediators and their putative role in bronchial asthma*. Clin Sci 1985;68:103-112.
- Salmon JA. *Measurement of eicosanoids by bioassay and radioimmunoassay*. Br Med Bul 1983;39:227-235.
- Nadeen A, Chhabra SK, Masood A, Raj HG. *Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:72-78.
- Blesa S, Cortijo J, Mata M, et al. *Oral N cysteine attenuates the rat pulmonary inflammatory response to antigen*. Eur Respir J 2003;21:394-400.
- Hicks JJ, Silva-Gomez, Vilar-Rojas C. *Induction of antioxidant enzymes by dexametasone in the adult rat lung*. Life Sci 1997; 60: 2059-2067.
- Macmillan-Crow LA, Cruthirds DL. *Invited review: manganese superoxide dismutase in disease*. Free Radic Res 2001;34:325-336.
- Delbos S, Cristol JP, Descomps B, Chenard J, Sirois P. *Oxygen and the superoxide anion. Modulation of NADPH oxidase*? J Soc Biol 2001;195:401-411.
- Ko SH, Choi SW, Ye SK, Cho BL, Kim HS, Chung MH. *Comparison of the antioxidant activities of nine different fruits in human plasma*. J Med Food 2005; 8:41-46.
- Romiu I, Trenga C. *Diet and obstructive lung diseases*. Epidemiol Rev 2001;23:268-287.
- Olivares-Corichi IM, Medina-Santillan R, Fernandez del Valle-Laisequilla C, Alvarez P, Hicks JJ. *Increase of plasma antioxidant capacity with a novel formulation of antioxidants*. Proc West Pharmacol Soc 2003;46:45-47.
- Kelly FJ. *Dietary antioxidants and environmental stress*. Proc Nutr Soc 2004; 63:579-585.
- Baker JC, Tunnicliffe WS, Duncanson RC. *Dietary antioxidants and magnesium in type I brittle asthma: a case control study*. Thorax 1999;54:115-118.
- Omenaas E, Fluge O, Buist AS, Vollmer WM, Gulsvik A. *Dietary vitamin C intake is inversely related to cough and wheeze in young smokers*. Respir Med 2003; 97:132-142.
- Lara-Padilla E, Osorio-Victoria ML. *Nutrición humana*. En: Hicks JJ, editor. *Bioquímica*. México, DF: McGraw-Hill Interamericana; 2002.p.793-834.
- May JM, Qu ZC, Whitesell RR, Cobb CE. *Ascorbate recycling in human erythrocytes: Role of GSH in reducing dehydroascorbate*. Free Rad Biol Med 1996;20:543-547.
- Constantinescu A, Han D, Packer L. *Vitamin E recycling in human erythrocyte membranes*. J Biol Chem 1993;268:106-109.
- Reiter RJ, Tan DX, Qi W, Manchester LC, Karbow-nik M, Calvo JR. *Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo*. Biol Signals Recept 2000;9:160-171.
- Beyer CE, Steketee JD, Saphier D. *Antioxidant proper-ties of melatonin an emerging mystery*. Biochem Pharmacol 1998;56:1265-1272.

23. Medina-Navarro R, Duran-Reyes G, Hicks JJ. *Pro-oxidating properties of melatonin in the in vitro interaction with the singlet oxygen*. Endocrine Res 1999;25:263-280.
24. Lena PJ, Subramanian P. *Effects of melatonin on the levels of antioxidants and lipid peroxidation products in rats treated with ammonium acetate*. Pharmazie 2004;59:636-639.
25. Onuki J, Almeida EA, Medeiros MH, Di Mascio P. *Inhibition of 5-aminolevulinic acid-induced DNA damage by melatonin, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynureamine, quercetin or resveratrol*. J Pineal Res 2005;38:107-115.
26. Yin D. *Is carbonyl detoxification an important anti-aging process during sleep?* Med Hypotheses 2000;54:19-22.
27. Liu CS, Wei YH. *Age-associated alteration of blood thiol-group-related antioxidants in smokers*. Environ Res 1999;80:18-24.
28. Regelson W, Loria R, Kalimi M. *Hormonal intervention: "buffer hormones" or "state dependency". The role of dehydroepiandrosterone (DHEA), thyroid hormone, estrogen and hypophysectomy in aging*. Ann N Y Acad Sci 1988;521:260-273.

Correspondencia:

Dra. Ivonne M. Olivares Corichi.
Departamento de Investigación en
Contaminación del Aire y Salud
Respiratoria.
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias,
Calzada de Tlalpan 4502,
Col. Sección XVI,
México, D.F. 14080
e-mail: imolivares@iner.gob.mx