

Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad

Vicente Sánchez-Valle,* Nahum Méndez-Sánchez*

RESUMEN

La generación de especies reactivas de oxígeno y otros radicales libres son un proceso normal durante el metabolismo celular, el cual está compensado por un complejo sistema antioxidante. Sin embargo, la exposición a contaminantes, medio ambiente, estilo de vida y situaciones patológicas, pueden generar exceso y acumulación de radicales, resultando en el establecimiento de estrés oxidativo. El estrés oxidativo se ha relacionado con el envejecimiento y enfermedades crónicas, promoviendo un alto índice de mortalidad en los últimos años. Los antioxidantes son compuestos que impiden los procesos de oxidación y, por lo tanto, retrasan o previenen el estrés oxidativo. En este artículo se examina de forma general el proceso de estrés oxidativo y las vías por las que refiere a múltiples enfermedades crónicas. También se analizará el papel de los antioxidantes en el control de la oxidación, revisando la evidencia bibliográfica de su participación en la prevención de enfermedades.

Palabras clave. Especies reactivas de oxígeno. Enzimas antioxidantes. Terapia antioxidante.

ABSTRACT

The generation of reactive oxygen species and other free radicals during cellular metabolism is a normal process that is compensated by a complex antioxidant system. However, exposition to environmental, lifestyle, and pathological stressors can lead to the accumulation and excess of free radicals, resulting in oxidative stress. Oxidative stress has been related to aging and chronic diseases that account for a major portion of deaths nowadays. Antioxidants are compounds that hinder the oxidative processes and thereby delay or prevent oxidative stress. This article examines oxidative stress process and the pathways by which it relates to many chronic diseases. We also discuss the role that antioxidants may play in controlling oxidation and review the evidence of their role in disease prevention.

Key words. Reactive oxygen species. Antioxidants enzymes. Antioxidant therapy.

INTRODUCCIÓN

Los seres humanos necesitan oxígeno (O_2) para la producción de energía. Sin embargo, el exceso de O_2 en las células es nocivo debido a la formación de especies reactivas generadas durante su oxidación. Para contrarrestar el efecto nocivo del O_2 y derivados, la célula cuenta con mecanismos capaces de remover los productos tóxicos del O_2 . Estos mecanismos de defensa son conocidos como sistema antioxidante (AOX), encargado de mantener el equilibrio de las reacciones de óxido reducción y supervivencia celular. El sistema antioxidante incluye enzimas, secuestrantes de electrones y nutrientes; todos encarga-

dos de eliminar y reducir los efectos de las especies reactivas de oxígeno (ERO) en la célula. En el organismo existe un equilibrio entre las ERO y los sistemas de defensa AOX; cuando éste se descompensa a favor de las ERO se establece en la célula el estrés oxidativo (EO), considerado componente central de diversas patologías humanas.¹

Por lo anterior, este artículo revisará la evidencia disponible sobre la participación de los radicales libres en procesos fisiológicos como el envejecimiento y enfermedades humanas; cáncer, trastornos neurodegenerativos, metabólicos, digestivos y cardiovasculares. Así como la interacción de AOX-radicales libres, en la fisiopatología de estas enfermedades.

*Departamento de Investigación Biomédica, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:

Dr. Nahum Méndez-Sánchez

Puente de Piedra, Núm.110, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, C.P 14050. México D.F.

Tel.: 5424-7200, Ext. 4211. Correo electrónico: nmendez@medicasur.org.mx

ESTRÉS OXIDATIVO

Especies reactivas

Un radical libre es un átomo o molécula con uno o más electrones no apareados en el último orbital, capaz de reaccionar con múltiples biomoléculas a través de su oxidación. Dentro de este concepto general, las formas reducidas del O_2 se denominan ERO; en las que se incluyen radicales libres y peróxido de hidrógeno (H_2O_2).² Las ERO son producto del metabolismo celular y fuentes exógenas (rayos X, humo de tabaco, contaminación ambiental); tienen una participación dual en la célula, ya que pueden adoptar un papel benéfico o perjudicial en los sistemas vivos.

Los efectos benéficos de las ERO se presentan a bajas concentraciones, participando en diferentes funciones fisiológicas de la célula; como defensa contra agentes infecciosos y sistemas de señalización celular (mitosis).³

En contraparte, el efecto dañino de los radicales libres en los sistemas biológicos produce EO generado por la deficiencia de antioxidantes e incremento de las ERO. El EO es el resultado de reacciones metabólicas que utilizan O_2 y representa una alteración en el equilibrio pro-oxidante/antioxidante en los sistemas vivos con capacidad de oxidar biomoléculas (lípidos, proteínas, ADN) e inhibir su estructura y función normal. Por lo anterior, es importante resaltar que el equilibrio entre los efectos benéficos y perjudiciales de los radicales libres es un aspecto muy importante para los organismos vivos, el cual se logra mediante mecanismos de "regulación redox" que protegen a los organismos vivos del EO, manteniendo el control del estado redox a través de los AOX y atrapadores de radicales libres.⁴

Metabolismo oxidativo

La producción de energía para los procesos celulares requiere de O_2 , el cual es reducido a agua (H_2O) tras aceptar cuatro electrones por el complejo citocromo-oxidasa de la mitocondria. Normalmente, 2% del oxígeno es reducido de forma incompleta, al aceptar un menor número de electrones originando ERO^2 (Figura 1)

La incorporación de un electrón a la molécula de O_2 origina el radical anión superóxido (O_2^-), que presenta un electrón desapareado; éste se forma en cualquier sistema capaz de generar electrones libres y que cuente con la presencia de oxígeno; por otro lado, es producido por macrófagos, neutrófilos, leucocitos, fibroblastos y células

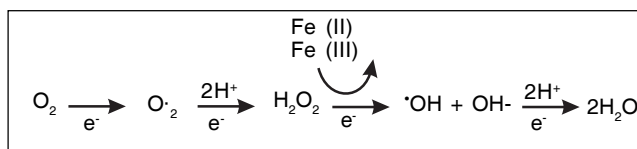


Figura 1. Metabolismo del oxígeno molecular. El O_2 se metaboliza al final de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, donde los electrones y protones que han completado el proceso de transporte se acumulan. Para una reducción completa del oxígeno molecular hasta agua es necesario añadir cuatro electrones (e^-) y cuatro protones (H^+). En la primera reacción se añade un electrón al oxígeno (O_2) y se produce el radical superóxido (O_2^-). La adición de un electrón al superóxido crea el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual se disocia y forma un radical hidroxilo y un ión hidroxilo ($\cdot OH + OH^-$), mediante una reacción catalizada por el hierro en su forma reducida [$Fe(II)$].

del endotelio vascular. Se considera un radical poco reactivo, aunque es capaz de oxidar grupos tiol, ácido ascórbico y ha sido implicado en lesiones por reperusión tras un periodo de isquemia.⁵

El radical hidropéroxido (HO_2^\cdot), es mucho más reactivo frente a biomoléculas capaz de iniciar la peroxidación lipídica. Su importancia radica en la formación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), especie reactiva generada por una reacción de dismutación catalizada por la enzima superóxido dismutasa (SOD).⁶ En presencia de metales como hierro (Fe), cobre (Cu), cobalto (Co) y níquel (Ni), el H_2O_2 es transformado en el radical hidroxilo ($\cdot OH$), una especie mucho más reactiva a través de la reacción de Haber-Weiss o Fenton.⁷

Además de la generación de ERO, el daño oxidativo puede agravarse o inhibirse por las especies reactivas de nitrógeno (ERN) (Tabla 1); entre los que se incluye el óxido nítrico (NO^\cdot) y peroxinitrito ($ONOO^-$), capaces de inducir daño *per se* o combinarse con las ERO, aumentando el daño oxidativo.⁸

En los neutrófilos, el metabolismo del O_2 emplea la enzima mieloperoxidasa para clorar el H_2O_2 , produciendo ácido hipocloroso ($HClO$). En situaciones de hipermetabolismo cerca de 40% del H_2O_2 se convierte a hipoclorito (ClO^-) y 60% restante forma $\cdot OH$.⁹

En general, el metabolismo aerobio implica la producción de especies reactivas; capaces de generar EO, reaccionar con biomoléculas y participar en procesos degenerativos y fisiopatológicos.

SISTEMA ANTIOXIDANTE CELULAR

Para contrarrestar el efecto nocivo de los radicales libres, los organismos aerobios cuentan con sistemas de defensa antioxidante, que incluyen moléculas, enzi-

Tabla 1. Principales especies reactivas de oxígeno (ERO) y nitrógeno (ERN).

Radicales libres	No radicales
ERO Superóxido, $O_2^{\cdot-}$ Hidroxil, OH^{\cdot} Hidroperoxil, HO_2^{\cdot} Peroxil, RO_2^{\cdot} Alcoxil, RO^{\cdot} Singulete, $O_2\ ^1\Sigma g^+$	ERO Peróxido de hidrógeno, H_2O_2 Ácido hipobromoso, $HOBr$ Ácido hipocloroso, $HOCl$ Ozono, O_3 Peróxidos orgánicos, $ROOH$
ERN Óxido nítrico, NO^{\cdot} Dióxido de nitrógeno, NO_2 Radical nitrato, NO_3	ERN Ácido nitroso, HNO_2 Catión nitrosil, NO^+ Anión nitrosil, NO^- Tetra óxido di-nitrógeno, NO_2O_4 Tri óxido di-nitrógeno, NO_2O_3 Peroxinitrito, $ONOO$ Peroxinitrato, O_2NOO Ácido peroxinitroso, $ONOOH$ Alquil peroxinitrito, $ROONO$ Alquil peroxinitrato, RO_2ONO

mas y secuestradores químicos que previenen el daño oxidativo.

Las enzimas AOX constituyen la primera línea de defensa celular frente al daño oxidativo, las cuales eliminan el $O_2^{\cdot-}$ y el H_2O_2 . Aunado a éstas, existe una segunda línea de defensa compuesta por moléculas no enzimáticas que actúan sobre los radicales libres. Los antioxidantes se pueden agrupar según su naturaleza química y su modo de acción:

- **Enzimas.** Actúan específicamente sobre las ERO, degradándolas a moléculas menos nocivas mediante mecanismos bioquímicos específicos (Figura 2). El proceso inicia con la dismutación del $O_2^{\cdot-}$ a H_2O_2 por acción de la enzima superóxido dimutasa (SOD); posteriormente, la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPx) actúan convirtiendo el H_2O_2 en H_2O . La actividad de estas enzimas debe estar en equilibrio para mantener el equilibrio REDOX intracelular.
- **Antioxidantes preventivos.** Moléculas encargadas de secuestrar a los iniciadores del proceso oxidativo, tales como Fe y Cu, los cuales aceleran la formación de ERO. Ejemplo de esto son las glicoproteínas que se unen al Fe transportándolo en el torrente sanguíneo por medio de la transferrina y lactoferrina, para ser almacenado intracelularmente por la ferritina. Aunado a esto, la ceruloplasmina atrapa a los iones de Cu^+ impidiendo la formación de radicales libres a partir de peróxidos. En el plasma el Cu^+ no unido a la ceruloplasmina está ligado a la albúmina, aunque ésta no

previene su interacción con H_2O_2 para formar el radical hidroxilo.

- **Antioxidantes secuestradores de ERO.** Inhiben la cadena de reacción y propagación en la formación de radicales libres. El ácido úrico es un producto del metabolismo de las purinas, capaz de atrapar radicales peroxilo, alcoxilo, ERO e iones de Cu^+ y Fe^+ . La bilirrubina es un producto secundario del metabolismo del grupo hemo (grupo prostético con Fe^+ , capaz de unir átomos de O_2), con actividad antioxidante que inhibe la peroxidación lipídica en los sistemas celulares.
- **Antioxidantes nutricionales.** Para proteger a la célula en contra de los efectos de la oxidación, los sistemas de defensa antioxidante deben actuar en conjunto para formar un sistema íntegro en donde la dieta es la mayor fuente de antioxidantes y micro elementos para la síntesis de enzimas antioxidantes. En este sentido, varios metales (Cu, Zn, Se, Mn y Fe) participan como componentes o cofactores de enzimas AOX; al igual que las vitaminas, ácido ascórbico, α -tocoferol, β -caroteno y ácido fólico, las cuales actúan como atrapadores de las ERO.^{10,11}

Estrés oxidativo, procesos degenerativos y enfermedad

Las ERO y el establecimiento de EO afectan a una amplia variedad de funciones fisiológicas y participan en el desarrollo de enfermedades humanas de tipo crónico-degenerativas con impacto epidemiológico¹² (Figura 3).

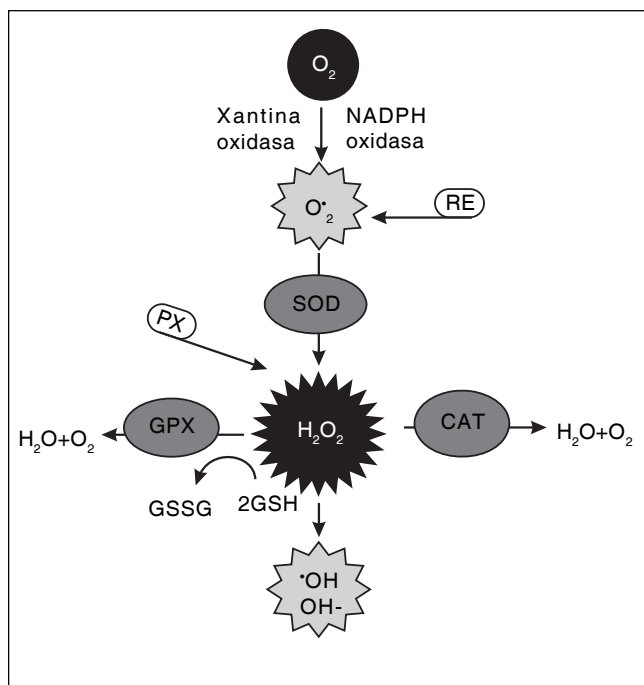


Figura 2. Mecanismo general de producción y neutralización de especies reactivas de oxígeno. La oxidación del oxígeno (O_2) por acción del metabolismo celular tiene como producto el ión superóxido (O_2^-); generado por los procesos metabólicos del retículo endoplásmico (RE) y xenobióticos. El (O_2^-) es degradado por la enzima superóxido dismutasa (SOD), produciendo peróxido de hidrógeno (H_2O_2) el cual también es generado por los peroxisomas (PX). El (H_2O_2) es sustrato de la enzima glutatión peroxidasa (GPX) que emplea como cofactor a dos moléculas de glutatión reducido (GSH) oxidándolo a (GSSH) en la reacción, para reducir el H_2O_2 a agua (H_2O). La catalasa (CAT) es otra enzima que emplea como sustrato al (H_2O_2) reduciéndolo a (H_2O).

Estas enfermedades pueden clasificarse en las generadas por pro-oxidantes que modifican el estado redox y alteran la tolerancia a la glucosa, favoreciendo el EO mitocondrial en enfermedades como el cáncer y la diabetes mellitus; el segundo grupo incluye EO de tipo inflamatorio y una mayor actividad de la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidasa (NADPH-ox) que conducen a la aterosclerosis e inflamación crónica; y el tercer grupo deriva del sistema xantina-oxidasa, generando ERO implicados en la lesión isquémica por reperusión. Por otra parte, el proceso de envejecimiento está ligado al efecto dañino de los radicales libres a través de la oxidación de biomoléculas como lípidos, ADN y proteínas, repercutiendo directamente en el proceso de envejecimiento.³ Los procesos patológicos implicados con el EO son diversos, así como múltiples los descubrimientos en esta área, ra-

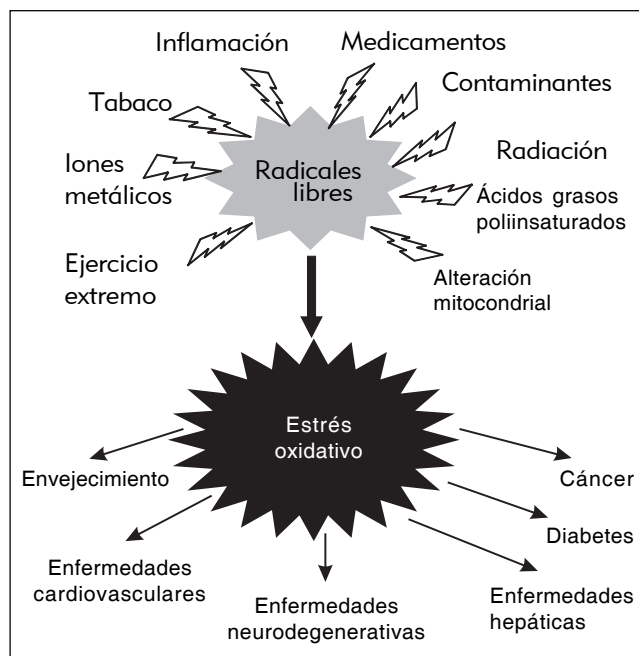


Figura 3. Esquema de la generación exógena de radicales libres y efectos adversos del estrés oxidativo en la patogénesis de enfermedades.

zón por la cual se revisarán brevemente algunos procesos patológicos con relevancia epidemiológica.

- **Envejecimiento.** Es el efecto acumulativo de los cambios bioquímicos y fisiológicos que ocurren en un organismo vivo a través del tiempo, en respuesta a la interacción de factores genéticos y ambientales.¹¹ La teoría de los radicales libres en el envejecimiento propone que este proceso resulta de la acumulación de lesiones orgánicas y exposición crónica a radicales libres. También se ha identificado una menor actividad proteolítica, baja actividad de antioxidantes, inactivación de las enzimas antioxidantes, acumulación de proteínas oxidadas e incremento en la tasa de producción de H_2O_2 y O_2^- , en comparación con células jóvenes.¹³⁻¹⁴
- **Enfermedad de Alzheimer (EA).** Se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas asociada con la agregación de placas de la proteína β -amiloide y marañas neurofibrilares de la proteína de unión a microtúbulos Tau. Una de las hipótesis actuales con respecto a la patogénesis de la EA está relacionada con la mitocondria y el EO. En un estudio realizado en cerebro y líquido cefalorraquídeo de sujetos con EA, comparado con sujetos de edad avanzada y controles jóvenes, se mostró que tanto el grupo de EA y el de edad avanzada

presentaron aumento en los niveles de ERO y marcadores de oxidación en proteínas (grupos carbonilo), lípidos (malondialdeído y 4-hidroxi-nonenal), ADN (8-hidroxideoxiguanina, 8-oxo-dG) y disminución en la actividad de la glutamina sintetasa, reduciendo el aclaramiento de glutamato e incrementando su potencial tóxico.¹⁵

- **Enfermedad de Parkinson (EP).** Se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia *nigra* y agregación de la proteína α -sinucleína. Además del envejecimiento, el estrés oxidativo está implicado en la pérdida de células *nigro-estriadas* y defectos en la cadena respiratoria mitocondrial.¹⁶ Aunado a esto, en modelos animales e *in vitro* se ha identificado una reducción en los ácidos grasos libres poliinsaturados de la sustancia *nigra* y aumento en los niveles de peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas y ADN en comparación con el grupo control.¹⁵ Por otra parte, en un modelo *in vitro* de células gliales consideradas como sitios de neurodegeneración en la EP; se ha identificado el proceso de muerte celular vía ERO y citoquinas proinflamatorias.¹⁶
- **Esclerosis lateral amiotrófica (ELA).** Presenta degeneración de las neuronas motoras en la corteza cerebral, el cordón espinal y el sistema cerebral. Se ha identificado que la inhibición de la SOD repercute en la muerte de neuronas motoras y el cordón espinal, lo cual puede ser inhibido con la suplementación de N-acetilcisteína, poniendo de manifiesto la participación de las ERO en esta patología. En relación con la participación de SOD, en pacientes con ELA esporádica se han observado concentraciones normales de esta enzima; sin embargo, en tejidos *post-mortem* se encontraron altas concentraciones de proteínas oxidadas, lo cual sugiere que otros mediadores de ERO y EO podrían estar implicados.¹⁷ Aunado a esto, se ha reportado un aumento en la ruptura de cadenas de ADN en neuronas corticales del hipocampo y la región frontal, así como en neuronas motoras de la médula espinal, y en aquellas de la sustancia *nigra* dopaminérgica, tanto en la EP, la EA y la ELA, comparadas con sujetos sanos de la misma edad.¹⁸
- **Carcinogénesis.** Es un proceso caracterizado por el crecimiento incontrolado de células cancerosas, neo-vascularización, entre otros fenómenos activados por diversos oncogenes. Estudios experimentales han reportado los posibles mecanismos implicados en la transformación maligna inducida por radicales libres, observando que la deficiencia de enzimas antioxidantes

desencadena alteraciones características de la transformación celular.¹⁹

El EO y el proceso tumoral se encuentran estrechamente relacionados a través de la oxidación del material genético y la formación de 8-oxo-dG, produciendo errores en la replicación del ADN de forma espontánea inducidos por agentes oxidantes.³ Aunado a esto, se ha identificado que las ERO se asocian con el proceso de iniciación y el mantenimiento del fenotipo tumoral, donde el H_2O_2 estimula la proliferación, migración y adhesión de estas células; por lo que se ha propuesto a las ERO como agentes causales de la activación de oncogenes en el proceso de carcinogénesis. Los resultados obtenidos de diferentes estudios clínicos han permitido proponer un modelo de mecanismos moleculares en el desarrollo de tumores, dentro del cual se ha observado un aumento en la formación de 8-oxodG, en carcinomas de pulmón, estómago, ovario, próstata y mama con respecto a tejido sano.²⁰

- **Enfermedad cardiovascular.** En esta enfermedad participa el NO como agente vasodilatador y el radical $O_2\cdot^-$ como oxidante de las lipoproteínas LDL (*low density lipoproteins* o colesterol malo), influyendo en el desarrollo y complicación de esta enfermedad.²¹ La participación del EO se da a través de la exposición a xenobióticos y condiciones fisiopatológicas que afectan al sistema cardiocirculatorio, como el consumo de tabaco, hipercolesterolemia, diabetes e hipertensión arterial. La evidencia muestra una actividad antioxidante reducida y un incremento en la concentración de productos de peroxidación lipídica en células endoteliales de pacientes con hipertensión, confirmando la presencia de ERO y el establecimiento de EO en esta enfermedad.²²⁻²³

Por otra parte, en pacientes con hipertensión se encontró correlación entre el radio de glutatión reducido y oxidado (GSH/GSSG) como marcador de oxidación y el grado de lesión dada por las concentraciones de micro albuminuria; así como una disminución en la actividad de la glutatión peroxidasa-1 (GPx-1), asociándose como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con antecedentes de angina.²⁴ Lo antes descrito apoya la participación del EO en esta enfermedad y abre expectativas prometedoras en la identificación de marcadores con potencial clínico.

- **Enfermedades hepáticas.** Se ha observado la participación del EO en los mecanismos de inflamación, cirrosis biliar o alcohólica, pancreatitis aguda, entre otras alteraciones del tracto digestivo. En un modelo de estudio murino de colestasis crónica se identificó la

participación del EO a través del aumento en la peroxidación de lípidos y disminución de enzimas AOX. Para corroborar el efecto del EO y AOX se administró ácido ursodesoxicólico, previniendo con esto la depleción de GSH y promoviendo el aumento en la expresión de gamma-glutamyl-cisteinil sintetasa y gamma cistationinasa, lo cual inhibe la formación de hidroperóxidos y lipoperoxidación.²⁵

En la hepatitis fulminante, las ERO activan receptores de muerte celular, como Fas-ligando y factor de necrosis tumoral (TNF), el cual se ha propuesto como mediador de muerte celular programada (apoptosis) en células hepáticas. Por otra parte, la enfermedad de hígado graso no alcohólico presenta diferentes estadios en su progresión, esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y hepatocarcinoma; todas ellas caracterizadas por la presencia común de ERO y EO en su progresión.²⁶

- **Diabetes mellitus.** En esta enfermedad, la glucosa elevada altera la función de las proteínas, que junto con la autoxidación de los azúcares se generan ERO; por la disminución de la hemoxigenasa-1 que afecta a las células-β del páncreas, promoviendo así el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad.^{27,28} Por otra parte, la vía del sorbitol (poliol) es otro mecanismo que alterará la función y estructura de las células, a través de la disminución de NADPH y GSH, favoreciendo el establecimiento de EO.²⁹

En este sentido, varios estudios clínicos han demostrado que la diabetes se asocia fuertemente con el EO; sin embargo, no se ha demostrado una relación directa entre la hiperglucemia, hiperlipidemia, EO, y la disfunción de las células-β en los seres humanos. Un estudio *post-mortem* demostró la presencia de concentraciones altas de EO y biomarcadores de oxidación, así como concentraciones disminuidas de insulina en islotes celulares pancreáticos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Por otro lado, se reportó que la secreción de insulina inducida por arginina mejora en pacientes diabéticos tipo 2 después de 28 días de tratamiento con N-acetilcisteína. La evidencia mostrada apoya la participación directa del EO en esta patología; sin embargo, se requieren más estudios clínicos que confirmen esta relación.³⁰

Terapia y dieta antioxidante

Los avances en el estudio de los radicales libres, EO y su participación en el desarrollo de enfermedades, han permitido identificar sus mecanismos de acción; así como

el de moléculas con capacidad de inhibir o modular sus efectos en la célula. Por lo anterior, se ha propuesto que la dieta rica en antioxidantes puede prevenir o disminuir el deterioro celular y funcional del organismo, generado por el exceso de EO. A través de esta propuesta, se han realizado múltiples estudios empleado terapias antioxidantes con resultados positivos; sin embargo, también se han reportado resultados negativos con el uso de antioxidantes.

Estos resultados no concluyentes o contradictorios pueden deberse a múltiples causas, como al inicio precoz o tardío de la intervención, intervenciones poblacionales reducidas o con riesgo elevado, mezcla de intervenciones profilácticas, prevención de enfermedades, dosis insuficientes, monoterapia o combinaciones, variabilidad biológica o clínica, estudios experimentales sobre tejidos animales o humanos, entre otros. Basados en estos antecedentes, varios autores coinciden en la necesidad de realizar grandes estudios clínicos para aclarar el papel preciso de los antioxidantes en la salud humana.¹

Por lo que la eficacia de las terapias antioxidantes dependerá de definir que enfermedades, circunstancias y condiciones son las propicias para que estos tratamientos sean exitosos. A continuación se describen los resultados de algunos elementos y compuestos utilizados como terapias antioxidantes.^{31,32}

- **Selenio.** Es un micronutriente esencial localizado en alimentos como chícharos, lentejas, cereales y productos lácteos; necesario para la función activa de enzimas AOX, como la GPX y tioredoxin reductasa (TrxR); por lo que este elemento es esencial para la fisiología humana. Se ha reportado un efecto directo entre la baja de selenio y ciertos tipos de cáncer (colon, recto, próstata, mama, leucocitos, piel e hígado); por lo que el suplemento de selenio es recomendado en los individuos con alto riesgo de desarrollar alguno de estos tipos de cáncer. Además de esto, el selenio funciona como cofactor capaz de regular la expresión de selenoproteínas con capacidad de reducir el EO.³³
- **Betacaroteno.** Es un carotinoide con actividad de vitamina A, el cual se transforma en dos moléculas de vitamina A en el intestino, metabolizándose a retinoides. Se ha reportado que la dieta rica en betacaroteno presente en vegetales, como zanahoria, berros, calabaza, tomates, espárragos, reduce el riesgo a desarrollar cáncer de pulmón.³⁴
- **Vitamina C.** Es una molécula hidrosoluble que elimina radicales libres y regenera la capacidad de enzimas AOX y vitamina E. Además de reducir la concentra-

ción de nitrosaminas, se le ha atribuido un efecto anti-carcinógeno con capacidad quimio-protectora.³⁵

- **Vitamina E.** Tiene la capacidad de inhibir la oxidación de las LDL, por lo que esta vitamina podría inhibir la formación espontánea de ateromatosis. Diversos estudios han demostrado que la ingestión de vitamina E disminuye el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, sugiriendo la incorporación de esta vitamina en la dieta o a través de suplementos. Por otra parte, se ha demostrado que el daño hepático inducido por alcohol y su progresión pueden ser modulados por la vitamina E a través de la disminución de EO y la oxidación de lípidos. Aunado a esto, se ha encontrado una correlación negativa de los niveles de vitamina E con la producción de productos del EO, y una correlación directa con el grado de daño hepático.³⁶ Por lo tanto, el mantenimiento de concentraciones normales de vitamina E parece ser esencial para evitar la peroxidación de los lípidos.

A pesar de la percepción científica y pública de que los AOX son buenos y la incontrovertible evidencia de que el daño oxidativo es deletéreo en enfermedades agudas y crónicas, existen ciertas barreras para introducir terapias AOX en la práctica diaria. Tal vez, el principal problema al que se enfrentan las bases clínicas y científicas es que la función AOX es mucho más compleja que la simple función de atrapador de radicales libres y que la suplementación de la dieta con un AOX, probablemente pueda perturbar el balance natural de los demás AOX o convertirse en un agente oxidante y actuar en contra de la célula. Si bien el uso de AOX y en especial la suplementación con selenio están asociados con la reducción en la mortalidad en un grupo de pacientes críticos, todavía quedan interrogantes sin respuesta; como las dosis óptimas y el tiempo de administración más eficaz. Por otra parte, la dosis óptima de los AOX clásicos como la vitamina C, α -tocoferol y el β -caroteno para prevenir enfermedades crónicas es objeto de debate y hasta se discute su beneficio. Por lo que se necesita más investigación básica y clínica para entender la interacción entre los sistemas AOX, la sinergia inherente a estos sistemas y determinar qué individuos podrían beneficiarse con una determinada terapia AOX, dejando bajo estricta supervisión médica el uso de estos suplementos.³⁷

CONCLUSIÓN

Los radicales libres y el EO están involucrados en la etiopatogenia de múltiples enfermedades crónico-dege-

nerativas; por lo anterior, el mantenimiento del equilibrio redox celular, a través del buen funcionamiento del sistema antioxidante, es un factor limitante en el establecimiento de EO y sus efectos nocivos sobre las vías de señalización celular. Por lo tanto, para mantener el equilibrio redox celular es recomendable un estilo de vida sano y relajado; una alimentación equilibrada, guardando preferencia por el consumo de productos naturales; no caer en excesos; y una práctica regular de actividad física para la prevención primaria de múltiples enfermedades y conservar el bienestar general.

ABREVIATURAS

- **8-oxo-dG:** 8-hidroxideoxiguanina.
- **AOX:** antioxidantes.
- **CAT:** catalasa.
- **Co:** cobalto.
- **CIO:** hipoclorito.
- **Cu:** cobre.
- **EA:** enfermedad de Alzheimer.
- **ELA:** esclerosis lateral amiotrófica.
- **EO:** estrés oxidativo.
- **EP:** enfermedad de Parkinson.
- **ERN:** especies reactivas de nitrógeno.
- **ERO:** especies reactivas de oxígeno.
- **Fe:** hierro.
- **GSH:** glutatión reducido.
- **GSSG:** glutatión oxidado.
- **GPx:** glutatión peroxidasa.
- **HClO:** ácido hipocloroso.
- **H₂O:** agua.
- **H₂O₂:** peróxido de hidrógeno.
- **HO₂[·]:** radical hidroperóxido.
- **Mn:** manganeso.
- **Ni:** níquel.
- **NO:** óxido nítrico.
- **O₂⁻:** anión superóxido.
- **O₂:** oxígeno.
- **[·]OH:** radical hidroxilo.
- **ONOO⁻:** peroxinitrito.
- **Se:** selenio.
- **SOD:** superóxido dismutasa.
- **Zn:** zinc.

REFERENCIAS

1. Poljsak B. Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2011; 2011: 194586.
2. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions* 2007; 35: 1147-50.

3. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
4. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
5. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology* 2006; 41: 312-22.
6. Halliwell B, Gutteridge JMC. Antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
7. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1161-208.
8. Maron BA, Michel T. Subcellular localization of oxidants and redox modulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation J* 2012; 76: 2497-512.
9. Anderson BO, Brown JM, Harken A. Mechanisms of neutrophil-mediated tissue injury. *J Surg Res* 1991; 51: 170-9.
10. Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, Cesari M. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging* 2007; 2: 377-87.
11. Bonnefoy M, Drai J, Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse Med* 2002; 31: 1174-84.
12. Lachance PA, Nakat Z, Jeong WS. Antioxidants: an integrative approach. *Nutrition* 2001; 17: 835-8.
13. Stadtman ER, Olivere CN. Metal-catalyzed oxidation of protein. Physiological Consequences. *J Biol Chem* 1991; 266: 2005-8.
14. Soong NW, Hinton DR, Cortopassi G, Arnheim N. Mosaicism for a specific somatic mitochondrial DNA mutation in adult human brain. *Nat Genet* 1994; 2: 318-23.
15. Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of Oxidative Stress in Neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012: 428010.
16. Martin HL, Teismann P. Glutathione - A review on its role and significance in Parkinson's disease. *FASEB Journal* 2009; 10: 3263-72.
17. Aksoy H, Dean G, Elian M, Deng HX, Deng G, Juneja T, Storey E, et al. A4T mutation in the SOD1 gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2003; 4: 235-8.
18. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labelling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992; 119: 493-501.
19. Sánchez-Valle V, Valverde M, Carrizale L, Mejía J, Zepeta N, Rojas E. A metal mixture induces transformation upon antioxidant depletion in a hepatic cell line. *Ann Hepatol* 2013; 12: 315-2.
20. Jimenez-Del-Rio M, Velez-Pardo C. The Bad, the Good, and the Ugly about Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012: 163913.
21. De Marchi E, Baldassari F, Bononi A, Wieckowski MR, Pinton P. Oxidative stress in cardiovascular diseases and obesity: role of p66Shc and protein kinase C. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 564961.
22. Yasumari K, Maeda K, Nakamura M, Yoshikawa J. Oxidative Stress in leukocytes is a posible link between blood pressure, blood glucose and C-reactive protein. *Hypertension* 2002; 39: 777-80.
23. Orié NN, Sidec W, Tepel M. Reactive oxygen species in essential hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1169-74.
24. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L, Smieja M, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Engl J Med* 2003; 49: 1605-13.
25. Serviddio G, Pereda J, Pallardó FV, Carretero J, Borrás C, Cutrin J, Vendemiale G, et al. Ursodeoxycholic acid protects against secondary biliary cirrhosis in rats by preventing mitochondrial oxidative stress. *Hepatology* 2004; 39: 711-20.
26. Marí M, Colell A, Morales A, von Montfort C, Garcia-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Redox Control of Liver Function in Health and Disease. *Antioxidants redox signaling* 2010; 12: 1295-331.
27. Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, Stoltz GJ, Lurken MS, Ordog T, Szurszewski JH, et al. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2055-64.
28. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003; 52: 1-8.
29. Bravi MC, Pietrangeli P, Laurenti O, Basili S, Cassone-Faldetta M, Ferri C, De-Mattia G. Polyol pathway activation and glutathione redox status in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1997; 46: 1194-8.
30. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, Romitelli F, Santini SA, Zuppi C, Ghirlanda G. Oxidative Stress, Nitric Oxide, and Diabetes. *The review of diabetic studies* 2010; 7: 15-25.
31. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev* 2012; 70: 257-65.
32. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004; 44: 275-95.
33. Guo F, Monsefi N, Moritz A, Beiras-Fernandez A. Selenium and cardiovascular surgery: an overview. *Curr Drug Saf* 2012; 7: 321-7.
34. Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Giovannucci E. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 990-7.
35. Nagao N, Nakayama T, Etoh T, Saiki I, Miwa N. Tumor invasion is inhibited by phosphorylated ascorbate via enrichment of intracellular vitamin C and decreasing of oxidative stress. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 511-8.
36. Ha HL, Shin HJ, Feitelson MA, Yu DY. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 6035-43.
37. Lahoz C, Peña R, Mostaza JM. ¿Se debe recomendar antioxidantes para la prevención cardiovascular? *Rev Clin Esp* 2000; 200: 212-7.