

POLICLÍNICO DOCENTE GÜINES NORTE.

ESTRÉS OXIDATIVO Y SISTEMA DE DEFENSA ANTIOXIDANTE.

Dra. Bárbara B. Rodríguez Carrasco¹, Dra. Magda Emilia Alonso Cordero², Dr. Efraín Boyero Fernández¹

- 1. Especialista de I grado en Medicina Interna. Asistente*
- 2. Especialista de I grado en Pediatría. Asistente*

RESUMEN

Se realiza una revisión bibliográfica sobre los radicales libres, la toxicidad producida por los mismos, el sistema de defensa antioxidante y su importancia como neutralizadores de las especies reactivas de oxígeno. Se abordan los efectos más importantes acerca del origen del estrés oxidativo, su papel en el envejecimiento y sus patologías, las formas de evaluarlo y prevenirlo.

*Descriptores DeCS: **RADICALES LIBRES; ANTIOXIDANTES.***

INTRODUCCIÓN.

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 celular¹.

El presente trabajo tiene como objetivo brindar al profesional de la salud una información actualizada sobre el estrés oxidativo, su papel como promotor del envejecimiento y sus patologías. Así como la importancia de ingerir dietas ricas en antioxidantes

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.*
- *H₂ O₂ Peróxido de Hidrógeno.*
- *HO radical hidróxido.*
- *1 O₂ Oxígeno singulete.*

El H₂ O₂ no es estrictamente un RL pero por su capacidad de generar el HO en presencia de metales como el hierro se considera como tal¹⁻³.

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 oxidasa), 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 endotelios⁴⁻⁶.

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 carcinogénesis¹.*

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 RL². 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^{3,4,7,8}. 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 organismo 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)	<ul style="list-style-type: none"> • Glutación • Coenzima Q 	
Vitamina C (VC)	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido tiótico. 	
Betacaroteno (BC)	Enzimáticos.	Cofactor.
Flavonoides	Superóxidodismutasa (SOD)	cobre, manganeso, Zinc.
	Catalasa (CAT)	Hierro
Licopeno	Glutaciónperoxidasa (GPX)	Selenio

Cada antioxidante posee afinidad hacia un determinado RL o hacia varios (9).

Vitamina C: Neutraliza el oxígeno singulete. Captura radicales hidroxilo.

Captura aniones superóxidos. Regenera la forma oxidada de la vitamina E.

Vitamina E: Neutraliza el oxígeno singulete. Captura radicales hidroxilo.

Captura anión superoxido. Neutraliza peróxidos.

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

SOD: Eliminan el anión superóxido.

CAT y GPX: Previene la reducción del peróxido de hidrógeno para formar el radical hidroxilo¹⁰⁻¹².

De esta forma evitan la reacción en cadena de la peroxidación lipídica protegiéndose así componentes de gran importancia biológica.

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^{8,14-16}.

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 antioxidantes¹⁷.

Otros autores demostraron que la Superóxidodismutasa y la Catalasa se encuentran disminuidas en el envejecimiento¹⁶.

Durante el proceso de estrés oxidado se manifiestan los efectos tóxicos de los RL y se producen reacciones químicas sobre los lípidos, proteínas, carbohidratos y el ADN en el interior de las células que pueden desencadenar daños irreversibles y muerte^{8,18,19}.

Son numerosas las patologías que han sido asociadas con este desbalance 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, etc⁸.

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 del miocardio ocupa un lugar cimero²⁰. 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 anatomopatológicas de la aterosclerosis. Las LDL principales transportadoras de colesterol hacia la célula sufren modificaciones oxidativas (constituyendo uno de los mecanismos básicos de la aterogénesis^{21,23}

Estudios realizados han demostrado la disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares con suplementos individuales de antioxidantes^{24,25}.

El proyecto CHAOS (CambridgeHeart 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 placebo²⁶.

El ADN puede dañarse y sufrir mutaciones por lesión directa de los RL o en forma indirecta afectando la actividad de las proteínas específicas que lo reparan (polimerasas), aceleran su replicación (Proto- oncogenes) o la frenan (supresoras). 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 mutantes²⁷.

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 tumorales²⁸⁻³¹.

Algunos autores han relacionado el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- alfa) con la presencia de estrés oxidativo. En odontología este factor se relaciona con la pérdida de hueso alveolar en la enfermedad periodontal³².

El aumento de proteínas oxidadas en el cristalino con el transcurso de los años explica la aparición de cataratas³³.

La aparición de la mácula senil que es causa importante de incapacidad visual y ceguera en el adulto también fue vinculada con la producción de ERO³⁴.

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 individuo¹. Aunque todavía no se dispone de una técnica de elevada sensibilidad y especificidad, actualmente se emplean diversos métodos, directos e indirectos para la determinación del aumento del estado estacionario del RL en sistemas biológicos. 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.

BIOMOLÉCULA	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 más empleado por su sencillez y bajo costo es la determinación plasmática de EDA, uno de los subproductos de la peroxidaciónlipídica³⁵.

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 reperfusión), son de gran importancia para evitar el desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes^{6,36,38}.

Los conceptos de medicina preventiva han evolucionado con rapidez en el último decenio³⁹. 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 crónicas⁴⁰.

Existen evidencias clínico epidemiológicas que responden los beneficios al consumo de antioxidantes, ya sea dietario o como suplente^{10,30,37,41}. Cuando una dieta es adecuada, el empleo sistemático de suplementos nutricionales ofrece un beneficio mínimo o nulo y debe

evitarse el empleo diario en cantidades que sobrepasen los requerimientos necesarios⁴⁰. 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 defensas⁴².

Alimentos ricos en vitamina E como: la mantequilla, el huevo entero, el aceite vegetal (soya, maíz, girasol), los guisantes (chícharos, garbanzo y lentejas) y en vitamina C como las frutas crudas y frescas (guayaba, mango, marañón, piña y cítricos), los vegetales (pimiento, tomate, perejil, col, acelga) y las viandas (papas, boniato y yuca) deben estar presentes en la dieta fundamentalmente en los mayores de 40 años⁴³.

CONCLUSIONES.

El papel de las ERO como generadores de patologías es un problema del mundo actual. Las enfermedades relacionadas con la aterogénesis y el cáncer se encuentran dentro de las primeras causas de muerte en el adulto, ambas se explican a través de los fenómenos oxidativos. 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 BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ferreira R. Estrés oxidativo y antioxidativo: de las ciencias básicas a la medicina aplicada. Buenos Aires: Hospital Militar Central; 1998.
2. Sohal RE. The free radical hypothesis of aging; en appraisal of the current status. *Aging Clin Exp Res* 1993; 5: 3-17.
3. 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.
4. Turnes J. Fuentes, Intracelulares de especies oxidantes en condiciones normales y patológicas. *Antioxidantes y calidad de vida*. 1994; 1: 16-19.
5. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-25.
6. Canas PE. The role of xantina oxidasa and the effects of antioxidants in ischemia reperfusion cell injury. *Acta PhysiolPharmacolTherLatinoam* 1999; 49 (1):13-20.
7. 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.
8. Montero E. Los radicales libres y las defensas antioxidantes. *An FacMed (Perú)* 1996; 57 (4): 278- 81.
9. Deal F. Agios, energy and stress in rewiredegenerative diseases. *Ana Neurol* 1995; 38: 357-66.
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. *Scienceand Medicine*. 1994; 1: 54-63.
12. Fridovich J. Superoxidedismutases. *Ann Rev Biochem* 1975; 44: 147- 59.
13. Sohal RE, Allen RE. Oxidative stress as a casual factor in differentiation and aging; a

unifying hypothesis. *Exp Ger* 1990; 25: 499-522.

14. Cog JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Revista de Neurología*. 1992; 202: 689- 94.
15. Capítulo V. En: Rocabruno Mederos JC, Prieto Ramos O. *Gerontología y geriatría clínica I*. Ciudad de La Habana: Ciencias Médicas; 1992.
16. 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.
17. 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.
18. Schal RS, Schal BH, Orr WC. Mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide generation protein oxidative damage, and longevity in different species of flies, free. *Radic Viol Med* 1995; 19: 499- 504.
19. Fraga CG, Shigenaga MK, Park JW, Degan PB, Omes BN. Oxidative damage to DNA during aging. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 4533- 37.
20. 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.
21. 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.
22. Panasenko ON, Volnova TV, Azizova CA, Vladimirov YA. Free radical modification of lipoproteins and cholesterol accumulation in cells upon atherosclerosis free. *Rad Biol Med* 1991; 10: 137- 48.
23. Steinberg D. Antioxidantes y aterosclerosis; a current assessment. *Circulation*. 1991; 13: 341- 90.
24. Céspedes Cabrera T, Sánchez Serrano D. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Rev Cubana CardiolCircCardiovasc* 2000; 14 (1): 55-60.
25. 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.
26. Stephens NG, Parsons A, Shofield PM, Kelly F, Cheesmak, Mitchisnou MJ, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant study (CHAOS). *Lancet*. 1996; 347: 781- 86.
27. Ames BN, Saul RL. Oxidative DNA damage as related to cancer and aging. *Prog Clin Biol Res* 1986; 209 A: 11-26.
28. Gaby SK, Bendich A, Singh VN, Machlin L J. *A scientific review*. New York: Marcel Dekker; 1991.
29. The alpha - tocopherol, beta carotene cancer prevention study group. *New Engl J Med* 1994; 330: 1029- 35.
30. 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. *Rev Chil Nutr* 2000; 27 (3): 314- 25.
31. Naves NU, Moreno FS. Comunicación intercelular con conexinas; importancia en la carcinogénesis e papel modulador de los carotenoides. *Rev Bras Farm* 2000; 36 (1): 1- 11.
32. Moreno Silva R, Hernández M. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- alfa). *Rev Fac Odontol Valparaíso* 2000; 2 (4): 288- 91.

33. Finch CE, Sihnider EL. *Biología del envejecimiento*. En: Bermett JC, Plum F. Cecil : tratado de medicina interna. 20 ed. México: Interamericana; 1998; Vol 1; Pte 3. p. 14- 8.
34. Seddon JM, A Jani UX, Sperdute RD. Dietary carotenoide, vitamins A, C and E and advanced age- related macular degeneration. *JAMA* 1994; 272; 1413- 20.
35. Luscesoli F, Fraga CG. *Evaluación del estrés oxidativo. Antioxidantes y calidad de vida* 1995; 1 (4): 8- 13.
36. Calderón Guzmán D, Hernández Isla JL. Cartilla Serna L. Hernández Garcías E, Barragán Mejía G, Rodríguez Pérez R, et al. El ozono como molécula reactiva; concepto actual. *Perinatal ReprodHum* 2000; 12 (2): 115-23.
37. 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. *RevMed (Sao Paulo)* 1999; 78 (7): 526-35.
38. Freeman BX, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab invest* 1982; 47; 412- 25.
39. AlbertOberman. 9 Principios de medicina preventive. En: Bermett JC, Plum F. Cecil : tratado de medicina interna. 20 ed. México: Interamericana; 1998; Vol 1; Pte 4. p. 31- 33.
40. 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.
41. Nave MMU. Betacaroteno a cancer. *RevNuts* 1998; 11(2). 99115.
42. Valezuela Bocono 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.
43. Capítulo 3 Salud. En: Álvarez Sintes R. *Temas de medicina general integral*. Ciudad de La Habana: Ciencias Médicas; 2001; Vol. 1: Salud y Medicina.

SUMMARY

A bibliographic revision about the free radicals, the toxicity produced by themselves, the antioxidants defense system and its importance as neutralizers of the reactive oxygen species was done. The most importance effects about the origin of the oxidative stress and its role in the aging and its pathologies, the way of evaluation and how to prevent it was treated.

Subjectheadings: FREE RADICALS;ANTIOXIDANTS

[Indice Anterior Siguiente](#)