

Vitaminas y antioxidantes

Carolina Criado Dabrowska
Manuel S. Moya Mir

**Servicios de Medicina Interna y Urgencias. Hospital
Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid.**

**Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma
de Madrid.**



Actividad acreditada por la Comisión Nacional de
Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con
3,8 créditos

Test de evaluación disponible en:
www.elmedicointeractivo.com/Documentos/Evaluacion

Grupo
saned

© SANED 2009

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta
publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en
cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico,
mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso
de los editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel: 91 749 95 00

Fax: 91 749 95 01. saned@medynet.com

Anton Fortuny, 14-16. Edificio B, 2º 2ª.

08950 Esplugues de Llogregat (Barcelona). Tel: 93 320 93 30

Fax: 93 473 75 41. sanedb@medynet.com

Composición y Fotomecánica: Artecomp

Vitaminas y antioxidantes

EL ENVEJECIMIENTO CELULAR	5
● Puntos Clave	5
LOS RADICALES LIBRES	6
● Fuentes de radicales libres.....	7
● Toxicidad de los radicales libres.....	7
● Puntos Clave	8
MÉTODOS DE EVALUACIÓN Y MEDIDA DEL ESTRÉS OXIDATIVO	9
● Puntos Clave	9
LOS ANTIOXIDANTES	10
● Clasificación de los antioxidantes.....	11
● Tipos de antioxidantes.....	11
● Fuentes de antioxidantes.....	16
● Puntos Clave	18
SINERGISMO ENTRE ANTIOXIDANTES	19
● Puntos Clave	19
PAPEL DE LOS RADICALES LIBRES Y LOS ANTIOXIDANTES EN LAS DISTINTAS ENFERMEDADES	20
● Puntos Clave	22
ANTIOXIDANTES Y ESTUDIOS CLÍNICOS	23
● Puntos Clave	27
POBLACIÓN DIANA DE LOS ANTIOXIDANTES	28
● Puntos Clave	32
BIBLIOGRAFÍA	33
WEBS DE INTERÉS	34

El envejecimiento celular

El envejecimiento celular es un proceso inevitable que se caracteriza por una disminución general en las funciones fisiológicas, lo que conduce a la morbilidad y a la muerte. Es un proceso multifactorial controlado por una combinación de factores genéticos y ambientales.

En 1956 el Dr. Denhan Harman de la Universidad de Nebraska se convirtió en el primer investigador en sugerir que los radicales libres son una causa importante del envejecimiento celular. Su teoría decía así: "el envejecimiento resulta de los efectos nocivos generados por los radicales libres que se producen en el curso del metabolismo celular normal y que son acumulados a lo largo de toda la vida del organismo". Esta hipótesis, muy cuestionada inicialmente, cuenta hoy en día con una amplia aceptación, con mucha evidencia experimental que la apoya, y se ha convertido en uno de los principales focos de interés en la investigación científica del envejecimiento y las enfermedades degenerativas.

En condiciones normales existe un equilibrio entre la generación de radicales libres y su neutralización por los sistemas de defensa antioxidantes; pero cuando este equilibrio se rompe, bien por la sobreproducción de radicales libres, bien por la deficiencia de los sistemas antioxidantes o por ambas razones se produce el estrés oxidativo o daño oxidativo, mecanismo general de daño celular que conduce a una alteración en el funcionamiento celular directamente relacionada con la patogénesis de muchas enfermedades que luego detallaremos, y finalmente a la muerte celular (1).

Puntos Clave

- El envejecimiento celular es un proceso inevitable y multifactorial, controlado por una combinación de factores genéticos y ambientales.
- Existe un equilibrio entre la generación de radicales libres y su neutralización por los sistemas de defensa antioxidantes.
- "El envejecimiento celular resulta de los efectos nocivos generados por radicales libres".

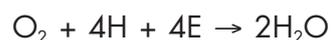
Los radicales libres

Se consideran radicales libres (RL) a aquellas moléculas que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital externo. Esta configuración espacial les hace muy inestable, extraordinariamente reactivos y de vida efímera, con una enorme capacidad para combinarse con la mayoría de las biomoléculas celulares (carbohidratos, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y derivados de cada uno de ellos) provocando un gran daño en ellas y en las membranas celulares.

El metabolismo normal de cada célula es una fuente importante de RL (cuando se metaboliza el alimento para producir energía), pero además también se producen por influencias externas cuando nuestro organismo recibe el impacto de diversos contaminantes tales como los gases provenientes de los escapes de los automóviles, la contaminación ambiental y el humo del cigarrillo, algunos productos de limpieza, pesticidas, algunos fármacos, el ejercicio físico excesivo o los rayos ultravioletas del sol.

Los RL cumplen numerosas funciones útiles en el organismo (de hecho, nuestro propio cuerpo los fabrica en cantidades moderadas para luchar, por ejemplo, contra las infecciones), pero en cantidades excesivas tienen el potencial de dañar nuestras células y el material genético allí contenido.

La mayor parte del oxígeno utilizado por el organismo humano durante la respiración celular es reducido a agua por acción del complejo citocromo-oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial. En este proceso de fosforilación oxidativa el oxígeno actúa como aceptor final de electrones, adquiriendo un total de 4 electrones con producción de 2 moléculas de agua. La reacción global es la siguiente:



Una consecuencia de este proceso es la producción de intermediarios parcialmente reducidos que son los RL llamados Especies Reactivas de Oxígeno (ERO):

O_2^- = radical superóxido, H_2O_2 = peróxido de hidrógeno, OH^- = radical hidróxilo.

El radical hidróxilo es con diferencia el más dañino de los tres, con una vida media muy corta y una alta reactividad. El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) no

es estrictamente un RL, pero por su capacidad de generar el OH⁻ en presencia de metales como el hierro bivalente (reacción de Fenton) se le considera como tal.

Otros RL son los llamados Especies Reactivas de Oxígeno y Nitrógeno (ERON): NO = óxido nítrico y NO₂ = dióxido de nitrógeno. Ambos tienen su origen en el óxido nítrico, RL necesario a bajas concentraciones como neurotransmisor en el sistema nervioso central y periférico, y por su acción vasodilatadora, que hace que sea considerado un protector vascular, pero tóxico a altas concentraciones. En el sistema cardiovascular el óxido nítrico producido por el endotelio es el responsable de la respuesta vasodilatadora esencial para la regulación de la presión arterial, inhibe la agregación plaquetaria, protege contra la hipoxia pulmonar y controla la circulación colateral. Además tiene efecto in-muno-modulador y citotóxico. Su acción lítica sobre varios tipos de células es utilizada por el sistema mononuclear fagocítico (monocitos, macrófagos y células de Von Kupffer) para destruir células extrañas (microorganismos) o propias degeneradas. Los efectos protectores del NO se ejercen donde no haya una excesiva producción de superóxido, porque en su presencia ambos reaccionan rápidamente generando peroxinitrilo, que produce nitración de proteínas y peroxidación lipídica con la consiguiente disfunción endotelial y aterogénesis (2).

FUENTES RADICALES LIBRES

La mitocondria constituye la fuente principal de RL. Otras fuentes son las peroxisomas, y también los leucocitos polimorfonucleares que constituyen una fuente importante, cuando en los procesos inflamatorios se activan por diversas proteínas que actúan específicamente sobre ellos (complemento, interleukinas, etc.). Los leucocitos poseen en sus membranas la enzima NADPH oxidasa generadora de O₂ que en presencia de hierro se transforma en el altamente tóxico OH⁻.

TOXICIDAD DE LOS RADICALES LIBRES

Por la alta inestabilidad atómica de los RL colisionan con una biomolécula y le sustraen un electrón, oxidándola, perdiendo de esta manera su función específica en la célula. En el caso de los **lipidos** (ácidos grasos poliinsaturados), los RL dañan las estructuras ricas en ellos como las membranas celulares y las lipoproteínas. En las primeras se altera la permeabilidad conduciendo al edema y la muerte celular y en la segunda, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), génesis de la placa ateromatosa.

Durante la oxidación lipídica por los RL, el ácido graso, al oxidarse, se convierte en radical de ácido graso con capacidad de oxidar a otra molécula vecina, con lo que se propaga y perpetúa el proceso oxidativo.

Este proceso es conocido como **peroxidación lipídica**, y genera numerosos subproductos, entre ellos el malondialdehído (MDA), cuya determinación en tejidos, plasma u orina es uno de los métodos de evaluar el estrés oxidativo.

En caso de las **proteínas** se oxidan preferentemente los aminoácidos (fenilalanina, tirosina, triptofano, histidina y metionina) y como consecuencia se forman entrecruzamientos de cadenas peptídicas, fragmentación de la proteína y formación de grupos carbonilos e impiden el normal desarrollo de sus funciones (transportadores iónicos de membranas, receptores y mensajeros celulares, enzimas que regulan el metabolismo celular, etc.).

Otra molécula que es dañada por los RL es el **ADN**; el daño a los ácidos nucleicos produce bases modificadas, lo que tiene serias consecuencias en el desarrollo de mutaciones y carcinogénesis por una parte o la pérdida de expresión por daño al gen específico.

Puntos Clave

- El metabolismo normal de cada célula es una fuente importante de RL.
- Los RL cumplen numerosas funciones útiles en el organismo, pero en cantidades excesivas tienen el potencial de dañar nuestras células.
- La mayor parte del oxígeno utilizado por el organismo humano durante la respiración celular es reducido a agua por acción del complejo citocromo-oxidación.
- La mitocondria constituye la fuente principal de RL.

Métodos de evaluación y medida del estrés oxidativo

El desbalance entre la producción de ERO y la defensa antioxidante provoca un daño orgánico conocido como estrés oxidativo, que lleva a una variedad de cambios fisiológicos y bioquímicos que ocasionan el deterioro y muerte celular. Se puede medir este daño mediante métodos directos e indirectos. Entre los primeros tenemos la medición de agentes antioxidantes, lo cual es muy difícil por su corta vida media y lo caro de los equipos; lo que obliga a medirlos indirectamente mediante diferentes técnicas, siendo la más empleada la determinación de productos terminales de la acción oxidante sobre biomoléculas. Los métodos para medir peróxidos lipídicos (como el malondialdehído o MDA) son el método más empleado para probar el papel de los oxidantes en algún tipo de daño celular. Algunos autores hablan de la reducción de los niveles de MDA tras la suplementación con antioxidantes.

Puntos Clave

- El desbalance entre la producción de ERO y la defensa antioxidante provoca un daño orgánico conocido como estrés oxidativo.
- Algunos autores hablan de la reducción de los niveles de MDA tras la suplementación con antioxidantes.

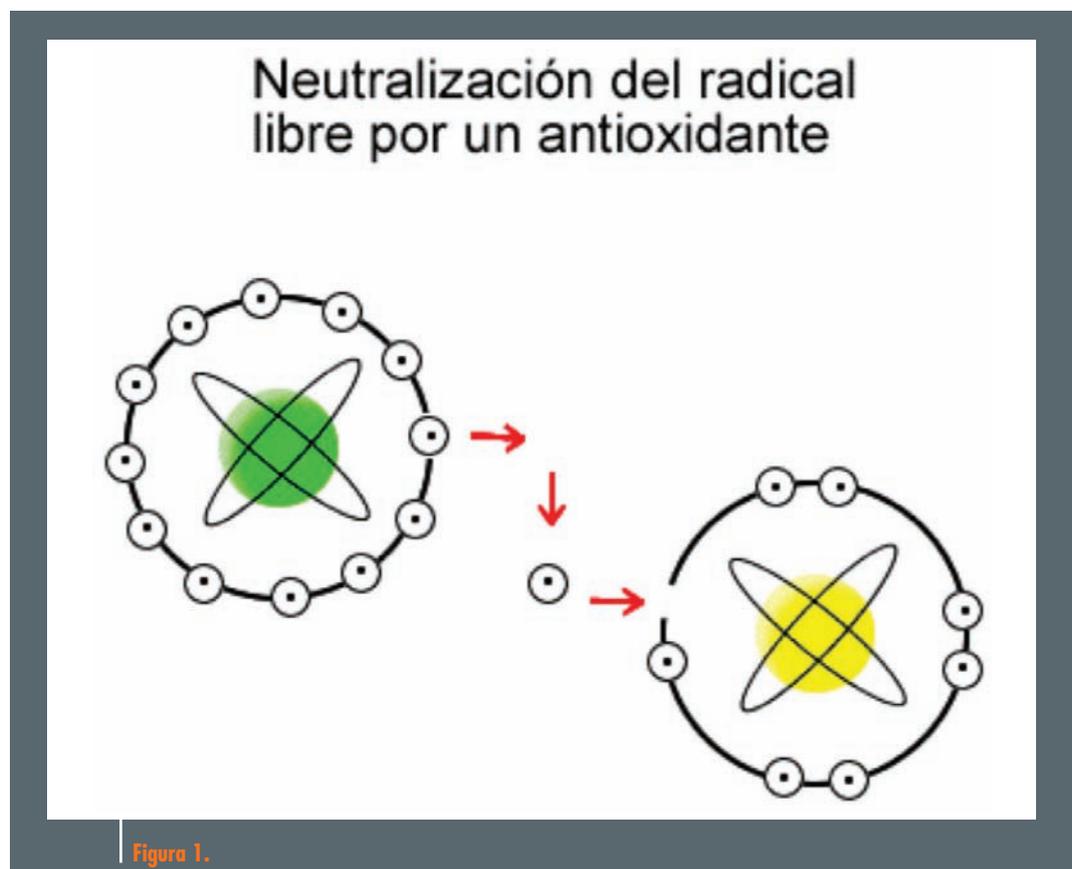
Los antioxidantes

Halliwel y Gutteridge en 1998 definieron como antioxidante a toda sustancia que hallándose presente a bajas concentraciones, con respecto a las de un sustrato oxidable (biomolécula), retarda o previene la oxidación de dicho sustrato (3,4).

El antioxidante al reaccionar con el RL le cede un electrón oxidándose a su vez y transformándose en un RL débil, con escasos o nulos efectos tóxicos y que en algunos casos como la vitamina E, pueden regenerarse a su forma primitiva por la acción de otros antioxidantes.

Tienen diferentes mecanismos de acción; unos impiden la formación de los RL y/o especies reactivas (sistema de prevención), otros inhiben la acción de los RL (sistema barredor) y otros favorecen la reparación y la reconstitución de las estructuras biológicas dañadas (sistema de reparación) (**Figura 1**).

Cada antioxidante posee una afinidad hacia un determinado RL o hacia varios, puede actuar en los diferentes procesos de la secuencia oxidativa y tener más de un mecanismo de acción. Es necesaria la incorporación al organismo de



ciertos oligoelementos como el cobre, hierro, cinc, selenio y manganeso, ya que forman parte del núcleo activo de las enzimas antioxidantes (5).

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIOXIDANTES

Los antioxidantes se clasifican en ENDÓGENOS, fabricados por la propia célula, y EXÓGENOS, que ingresan en el organismo a través de la dieta o de suplementos con formulaciones antioxidantes (**Tabla 1**).

Tabla 1

Clasificación de los antioxidantes

Exógenos	Endógenos	Cofactores
Vitamina E	Glutación	Cobre
Vitamina C	Coenzima Q	Zinc
Betacaroteno	Ácido tióctico	Manganeso
Flavonoides	Enzimas: Superóxidodismutasa (SOD) Catalasa Glutación peroxidasa	Hierro
Licopeno		Selenio

TIPOS DE ANTIOXIDANTES

La **superoxidodismutasa (SOD)** es una enzima que cataliza la conversión de superóxido en peróxido de hidrógeno. Está presente en todas las células, con una concentración diferente en los distintos tejidos proporcional a la actividad metabólica de cada célula. En humanos existen tres formas de superóxido dismutasa. SOD1 se encuentra en el citoplasma, SOD2 en las mitocondrias y SOD3 en el líquido extracelular. SOD1 y SOD3 contienen cobre y zinc, mientras que SOD2 tiene manganeso en su centro reactivo.

Las mutaciones en la primera enzima SOD (SOD1) se han relacionado con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y su sobreexpresión se ha relacionado con el Síndrome de Down. Los otras dos tipos de enzimas no se han relacionado con ninguna patología conocida, sin embargo en ratones la inactivación de SOD2 provoca la muerte perinatal y la inactivación de SOD1 causa hepatocarcinoma.

La **catalasa** es una enzima que cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua. Se presenta en forma de hemotetrámero y se localiza en los peroxisomas.

La **glutación peroxidasa (GP)** es una enzima selenio dependiente que cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) a agua y alcohol, utilizando como agente reductor el glutatión reducido. Existen al menos 3 formas de GP selenio dependientes que difieren en su ubicación y en su especificidad de sustrato: una forma intracelular o celular, una extracelular o plasmática y otra con actividad específica para los fosfolipoperóxidos que, por lo general, está asociada a la membrana celular.

En cuanto a los antioxidantes no endógenos, mientras las vitaminas actúan donando o aceptando electrones en las reacciones de óxido-reducción, los minerales regulan la actividad de las enzimas antioxidantes actuando como cofactores.

La **vitamina E** es un conjunto de compuestos fenólicos conocidos como tocoferoles y tocotrienoles. El alfa tocoferol es el más común y biológicamente el que tiene mayor acción vitamínica. Es un antioxidante lipofílico que se localiza en las membranas celulares, cuya absorción y transporte se hallan muy vinculados con el de los lípidos. Se considera el más importante protector de las moléculas lipídicas, ya que su acción consiste en proteger de la peroxidación a los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de la membrana celular y también en inhibir la peroxidación de las LDL. Neutraliza el oxígeno singlete, captura radicales libres hidróxilos, neutraliza peróxidos y captura anión superóxido para convertirlo en formas menos reactivas.

Se ha propuesto que además de su función antioxidante puede desempeñar una función fisicoquímica específica en el ordenamiento de las membranas lipídicas, especialmente de los fosfolípidos ricos en ácido araquidónico (actúa así como estabilizador de membranas).

La vitamina E es esencial para el hombre. Su deficiencia no es frecuente aun en personas que viven con dietas relativamente pobres de esta vitamina, pudiéndose desarrollar en casos de intensa malabsorción de las grasas, fibrosis quística, algunas formas de enfermedad crónica del hígado y abetalipoproteinemia congénita 2. El recién nacido, fundamentalmente el prematuro, es particularmente vulnerable a la deficiencia de vitamina E a causa de sus deficientes reservas corporales. La mayoría de las secuelas secundarias a la deficiencia de vitamina E son subclínicas. Se han descrito alteraciones neuropatológicas y miopáticas en pacientes en riesgo y las manifestaciones más frecuentes son diversos grados de arreflexia, trastornos de la marcha y de la propiocepción, disminución de las sensaciones vibratorias y oftalmoplejía.

En cuanto a la relación de la deficiencia de vitamina E y el desarrollo de enfermedad cardiovascular y cáncer no hay resultados concluyentes hasta la fecha (6).

La vitamina C o ácido ascórbico es un importante antioxidante hidrosoluble que actúa potenciando el efecto de otros antioxidantes tal como sucede con la vitamina E y el selenio. No se sintetiza en el organismo, por lo que debe ser aportada por la dieta. Sus principales funciones son neutralizar el oxígeno singlete (O_2), capturar radicales hidróxilos y aniones superóxido y regenerar la forma oxidada de vitamina E una vez que ha reaccionado con un RL. Actúa de forma sinérgica con la vitamina E, y se ha comprobado que se absorbe mejor si se encuentra en una formulación que contenga vitamina E (7).

Algunos estudios muestran una clara participación de la vitamina C como antioxidante sobre el endotelio vascular evitando la oxidación del óxido nítrico, potenciando su actividad y aumentando su síntesis. Otros estudios sugieren una disminución de la peroxidación lipídica en presencia de vitamina C. Por ambas razones parece demostrado su papel beneficioso en la aparición y progresión de la aterosclerosis.

La principal consecuencia derivada del déficit de vitamina C es el escorbuto, raro en países occidentales en los que la dieta contiene la cantidad mínima necesaria de vitamina C para evitar la enfermedad. Se caracteriza por un defecto en la formación del colágeno, cuya consecuencia es la fragilidad capilar con las consiguientes petequias y gingivorragias, dolores generalizados, anemia multifactorial por la hemorragia, por disminución en la absorción de hierro y por déficit de folato.

Hasta el momento, aunque es evidente su importante papel como potente antioxidante, los ensayos clínicos no aportan datos concluyentes para afirmar que la ingesta de cantidades elevadas de vitamina C aisladamente prevengan la aparición y desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas.

El **betacaroteno** es precursor de la vitamina A, importante antioxidante lipofílico que neutraliza el oxígeno singlete.

Su deficiencia puede provocar queratosis, ceguera nocturna, sequedad ocular y mancha de Bitot (depósitos blancos de epitelio queratinizado en la esclerótica), así como disminución de la resistencia a infecciones. Tiene la propiedad de capturar las ERO producidas en la piel por efecto de la radiación UV, por lo que es un componente habitual de cremas protectoras solares para prevenir fotodermatosis e incluso cáncer de piel. Además es capaz de regenerar la vitamina C una vez que ha reaccionado con un RL.

Algunos estudios reflejan su capacidad de inhibir la peroxidación lipídica de las LDL, y otros afirman que es capaz de aumentar la cantidad de HDL. Por

ambas acciones tendría un papel beneficioso actuando en la patogénesis de la aterosclerosis.

La **coenzima Q 10 (ubiquinona)** es un potente antioxidante liposoluble presente en todas las células del cuerpo que procede de la dieta y también es sintetizado en el organismo a partir de tirosina, fenilalanina y Acetil CoA. Se encuentra en todas las membranas celulares, principalmente en la de la mitocondria, donde participa en la cadena de respiración aeróbica. Además potencia la respuesta del sistema inmune (su capacidad de producir anticuerpos), y como antioxidante es capaz de proteger el ADN de la acción de radicales libres y también de impedir la peroxidación lipídica (8).

La **melatonina**, considerada la principal hormona de la glándula pineal, es un derivado químico de la serotonina, cuya producción y secreción máxima tienen lugar durante la noche, es decir, en la oscuridad, y cuya misión es entrar en todas las células del organismo para realizar en ellas su función más básica, que consiste en actuar como un potente neutralizador de radicales libres. La melatonina atrapa al radical OH⁻ además de estimular enzimas antioxidativas importantes (SOD, GPx y GR), por lo que es considerada actualmente como un importante antioxidante (9,10).

En cuanto a la hipótesis de su papel protector frente a diferentes neoplasias, algunos estudios reflejan cómo personas con esta enfermedad presentan niveles significativamente más bajos de melatonina que la población sana. También se postula una relación inversa entre los niveles de melatonina y la progresión tumoral. Aunque son necesarios más trabajos para confirmarlo, algunos autores afirman que esta hormona tiene una acción antilinfoproliferativa beneficiosa para combatir el cáncer de mama (11,12).

El **glutati6n** es el principal antioxidante hidrosoluble en el citoplasma de la célula. Es una proteína formada por tres aminoácidos: cisteína, glicina y ácido glutámico.

Los oligoelementos manganeso, cobre, selenio y zinc actúan como cofactores de las enzimas antioxidantes, pero también son capaces de ejercer funciones antioxidantes de manera independiente.

La función del **zinc** en la regulación del estrés oxidativo se reconoció recientemente. Las NADPH oxidasas son un grupo de enzimas asociadas a la membrana plasmática que catalizan la producción de superóxido mediante el empleo de NADPH como electr6n donante. El zinc es un inhibidor de esta enzima. La enzima superóxido dismutasa 1 y 3 contiene cobre y zinc. Se sabe que el zinc induce la producción de metalotioneína, que es muy rica en cisteína y es un excelente atrapador de radicales hidróxilo. Los iones de hierro y cobre catalizan la producción de iones hidróxilo a partir del peróxido de hidrógeno. El zinc, al competir tanto con el hierro como con el cobre por

la fijación a la membrana celular disminuye la producción de dichos radicales.

El **selenio** aumenta la actividad de algunas enzimas antioxidantes (selenoenzimas), entre ellas la glutatión peroxidasa. Tiene un mecanismo de acción estrechamente relacionado con el de la vitamina E; de hecho los síndromes relacionados con la deficiencia de vitamina E y selenio pueden tratarse con cualquiera de estos dos elementos.

El **manganeso** forma parte de la estructura de la enzima superóxido dismutasa 2, protege contra la peroxidación lipídica, atrapa radicales hidróxilo y superóxido e induce la síntesis de metalotioneínas.

El **hierro** y el **cobre** tienen importantes propiedades antioxidantes, pero también pueden actuar como importante fuente de producción de radicales libres, ya que en su forma reducida (Fe^{2+} y Cu^{+}) son muy reactivos (a diferencia de la forma oxidada Fe^{3+} y Cu^{2+}), descomponiendo el peróxido de hidrógeno en radical hidróxilo.

La deficiencia de antioxidantes en el organismo puede obedecer, entre otras razones, a una dieta deficiente, a enfermedades que reducen la absorción de antioxidantes de la dieta (ej. enfermedad de Cronh), a una nutrición estrictamente parenteral y a situaciones como la diálisis renal.

Para paliar en la medida de lo posible el estrés oxidativo debemos incluir en nuestra ingesta diaria los antioxidantes adecuados (13). Los **polifenoles** son un conjunto heterogéneo de moléculas que comparten la característica de poseer en su estructura varios grupos fenólicos y de tener potente actividad antioxidante. Los polifenoles del vino incluyen, entre otros, a los ácidos fenólicos, quercetina, catequinas y resveratrol. La presencia de alcohol puede aumentar la absorción de los polifenoles del vino al aumentar su solubilidad. Respecto al efecto que pueden tener los antioxidantes de la dieta en la atenuación del estrés oxidativo posprandial, un estado asociado con elevado riesgo de aterosclerosis, diabetes y obesidad, algunos autores destacan el papel beneficioso de la ingesta de polifenoles cuando son aportados junto con una comida alta en grasa.

Tales compuestos mejoran la disfunción endotelial y disminuyen la susceptibilidad de las LDL a ser oxidadas.

El vino sigue siendo considerado un componente con potencial antioxidante. También son de gran importancia los polifenoles presentes en infusiones y extractos naturales, destacando las catequizas presentes en el té verde. En el aceite de oliva, fundamentalmente en el de oliva virgen, están presentes, sobre todo, los fenoles simples hidrotirosol y tirosol. Además contiene ácidos grasos monoinsaturados, que son más resistentes a la oxidación que los poliinsaturados. Por todo ello el vino y el aceite de oliva son considerados componentes con función antioxidante.

Entre los carotenoides sin acción análoga a la de la vitamina A, el **licopeno** destaca por sus acciones antioxidantes. Los tomates y sus productos derivados son las fuentes más representativas de estos compuestos.

Además de los estudios que hacen referencia al efecto de nutrientes o alimentos aislados sobre los marcadores de estrés oxidativo, cabe destacar aquellos que se refieren a los patrones dietéticos.

La recomendación de un estilo de vida sano practicando ejercicio regularmente y una dieta basada en los productos de la dieta mediterránea parece eficaz para prolongar la supervivencia y reducir ciertas patologías. Respecto a los tratamientos antioxidantes existen en la literatura resultados contradictorios, son necesarios más estudios para definir las enfermedades, el momento y el tipo de la intervención, el perfil del paciente, los antioxidantes y sus dosis adecuadas para que estos tratamientos sean claramente exitosos.

FUENTES DE ANTIOXIDANTES

Fuentes de antioxidantes en los alimentos

Antioxidantes	Fuente alimentaria	
Vitamina E	Fuentes más importantes	Aceites vegetales, aceites de semillas prensadas en frío, germen de trigo, germen de maíz, almendras, avellanas, girasol, frijol de soya, nuez, maní.
	Otras fuentes significativas	Papas frescas, chile dulce (pimentón), aguacate, apio, repollo, frutas, pollo, pescado.
Vitamina C	Frutas	Limón, limón dulce (lima), naranja, marañón, guayaba, mango, kiwi, nance, fresa, papaya, mora, piña.
	Verduras	Tomate, verduras de hojas verdes (espinacas, perejil, hojas de rábano), repollo, coliflor, brócoli, chile dulce (pimentón), lechuga.

Fuentes de antioxidantes en los alimentos (continuación)

Antioxidantes	Fuente alimentaria	
Carotenoides	Betacaroteno	Verduras y frutas amarillas y anaranjado, verduras verde oscuro.
	Alfacaroteno	Zanahoria
	Licopeno	Tomate
	Luteína y zexantina	Verduras de hoja verde oscuro, brócoli
	Beta criptoxantina	Frutas cítricas
Selenio	Carnes, pescados y mariscos. Cereales, ajo, champiñones y espárragos. Pipas de girasol.	
Zinc	Carne, embutidos, paté, hígado. Moluscos y crustáceos, almendras, avellanas, nueces, huevos, leche y derivados lácteos, cereales y legumbres.	
Hierro	Melocotones y albaricoques secos, sésamo, legumbres, cereales, germen de trigo, hígado, ternera, almendras, avellanas, mejillones y almejas	
Magnesio	Frutos secos, especialmente almendras, avellanas, piñones, cacahuetes, nueces y anacardos; en cereales y legumbres	
Coenzima Q10	Carne, vísceras, pescado (fundamentalmente azul), sardinas, cacao, aceite de soja y cacahuetes.	
Glutación	Frutas y Verduras	
Cobre	Cerdo, pato, salmón, carne de órganos como hígado, corazón, riñón, gelatina de carne, nueces, semillas, leche chocolateada, leche de soja y también los frutos del mar	

Puntos Clave

- Cada antioxidante posee una afinidad hacia un RL o hacia varios, puede actuar en los diferentes procesos de la secuencia oxidativa y tener más de un mecanismo de acción.
- Es necesaria la incorporación al organismo de ciertos oligoelementos como el cobre, hierro, cinc, selenio y manganeso, ya que forman parte del núcleo activo de las enzimas antioxidantes.
- La deficiencia de antioxidantes en el organismo puede obedecer, entre otras razones, a una dieta deficiente, a enfermedades que reducen la absorción de antioxidantes en la dieta, a una nutrición parenteral y a situaciones como la diálisis renal.

Sinergismo entre antioxidantes

El sinergismo se produce cuando dos o más antioxidantes presentes en un sistema muestran un efecto total superior al que se puede estimar por una simple adición de sus acciones individuales.

En algunas ocasiones el papel del sinergista consiste en regenerar el antioxidante oxidado mediante una reacción redox que cataliza su paso al estado reducido original. Esto es lo que ocurre entre la vitamina C y la vitamina E, cuando la primera regenera a la segunda, así como entre el betacaroteno y la vitamina C.

En cuanto a la potenciación de sus acciones, la literatura recoge ampliamente el efecto sinérgico entre el selenio y la vitamina E. También se ha mencionado el de las antocianinas (pigmentos antioxidantes de frutas y verduras) con la vitamina C. En 1993 *Circulation* publica cómo *in vitro* la vitamina E inhibe la oxidación de las LDL, y su acción es superior si se combina con vitamina C y betacaroteno.

Tras conocer el papel que juegan los RL en la lesión cardiaca mediada por el mecanismo de isquemia – reperfusión, existe un creciente interés en la posibilidad de que los suplementos con antioxidantes nutricionales puedan tener un efecto cardioprotector. Las investigaciones con modelos animales revelan que la suplementación dietética con vitamina E y ácido alfa lipoico ejerce protección en contra de las lesiones I-R (Coombes et al, 2000ab), probablemente debida al sinergismo entre ellos más que por sus cualidades antioxidantes individuales. Por ejemplo, mientras el ácido alfa lipoico es capaz de neutralizar directamente a los RL, también regenera a la vitamina C, que a su vez regenera a la vitamina E durante el estrés oxidativo.

Puntos Clave

- El sinergismo se produce cuando dos o más antioxidantes presentes en un sistema muestran un efecto total superior al que puede estimar por una simple adición de sus acciones individuales.
- Las investigaciones con modelos animales que la suplementación dietética con vitamina E y ácido alfa lipoico ejerce protección en contra de las lesiones I-R.

Papel de los radicales libres y de los antioxidantes en distintas enfermedades

Enfermedad cardiovascular: la enfermedad cardiovascular secundaria al proceso conocido como aterosclerosis constituye la primera causa de mortalidad e invalidez en los países desarrollados. La modificación oxidativa de las lipoproteínas, particularmente las LDL por los RL y la disfunción endotelial, consecuencia de una respuesta inflamatoria y linfoproliferativa crónica que arremete a la íntima arterial, serían los mecanismos básicos de la aterogénesis. El colesterol y los fosfolípidos de las LDL se encuentran protegidos de la oxidación por varios agentes antioxidantes lipofílicos: vitaminas E, B, C y ubiquinol. El antioxidante más importante en la protección de las lipoproteínas es la vitamina E, calculándose que cada molécula de ésta es capaz de proteger 500 moléculas de fosfolípidos.

En cuanto a la **hipertensión arterial** (HTA), se ha comprobado que el anión superóxido puede contrarrestar la acción vasodilatadora del óxido nítrico, por lo que un desequilibrio entre ambas sustancias a favor de la primera favorecería el desarrollo de HTA al deteriorar la relajación vascular dependiente del endotelio (14).

La HTA se asocia por tanto con un aumento del estrés oxidativo (EO) vascular, pero está en debate si el EO es causa o consecuencia de la HTA.

El EO promueve la proliferación e hipertrofia de las células del músculo liso vascular y el depósito de colágeno, lo que origina el adelgazamiento de la media y la disminución de la luz vascular. Además produce daños en el endotelio impidiendo su relajación y potenciando la contractilidad vascular.

Por otra parte, se ha objetivado que la reducción de la HTA con un tratamiento antihipertensivo reduce el EO, lo que apuntaría a que éste es más una consecuencia de la HTA, pero que a su vez tendería a perpetuarla.

Estudios recientes sugieren que una disminución en la producción de melatonina guarda relación con la aparición de patología cardiovascular, incluida HTA y cardiopatía isquémica. El mecanismo aún no está claro, pero parece que la activación de receptores de melatonina en el endotelio y en las células del músculo liso, y sus propiedades como antioxidante serían responsables de sus efectos en el tono vascular (15).

En la **insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)** existe un aumento de prostaglandinas, cuya formación genera RL. Además se producen grandes cantidades de óxido nítrico que condiciona una vasodilatación irreversible.

***Cáncer:** numerosos estudios epidemiológicos sugieren una correlación inversa entre la ingesta de antioxidantes y el riesgo de adquirir diversos tipos de tumores, y tienden a señalar al betacaroteno como el agente protector en enfermedades tumorales. Como posible mecanismo se reconoce que el ADN puede dañarse y sufrir mutaciones por lesión directa de los RL sobre las bases, o de forma indirecta afectando la actividad de las proteínas específicas que lo repara (proto-oncogen), o lo frena (supresores). También diversos metales actúan como prooxidantes provocando lesiones en el ADN al generar radicales libres; tal es el caso del hierro, cobre y cromo en su forma reducida.

***Enfermedades oculares:** la directa exposición del ojo a las radiaciones ionizantes, el humo del tabaco y otros agentes generadores de RL, determina que algunas estructuras se afecten por el EO. Una dieta rica en betacarotenos, vitaminas C y E y zinc se asocia con una disminución de la progresión y del riesgo de padecer la **degeneración macular asociada a la edad (DMAE)**, principal causa de ceguera bilateral en países desarrollados, Jacques et al, observaron que los individuos con altas concentraciones plasmáticas de por lo menos 2 de los 3 antioxidantes antes mencionados (vitaminas E, C, betacaroteno), presentaban un riesgo menor de adquirir **cataratas** que los individuos con valores bajos (16).

***Enfermedades del sistema inmune:** se ha observado que las funciones del sistema inmune más relacionadas con el EO, tales como la adherencia y la producción de radicales libres y de citoquinas proinflamatorias, son las que aumentan con la edad, por lo que hay quien define el envejecimiento como un proceso inflamatorio crónico. Con la edad y en estados oxidativos disminuyen los linfocitos B, T, las células natural killer y ciertas linfoquinas. Estos efectos pueden ser en parte compensados por una cantidad adecuada de antioxidantes. Estudios *in vitro* realizados por Gregory demuestran que los polimorfonucleares y los macrófagos pueden inhibir la proliferación de ciertas poblaciones de linfocitos mediante la producción de ERO y ERON. En situaciones de inflamación crónica ésta es la situación que tiene lugar habitualmente por lo que la función linfocitaria está comprometida, pero puede ser parcialmente revertida por la acción de la catalasa y otros antioxidantes (17).

***Enfermedades del sistema nervioso central:** el EO afecta de forma especial al sistema nervioso central, donde hay una elevada concentración de lípidos poliinsaturados y una baja concentración de antioxidantes enzimáticos. En los últimos años se han presentado numerosos datos que parecen sugerir un posible papel del EO en la patogenia de la **Enfermedad de Alzheimer** (18). Éstos incluyen la demostración de un aumento de los procesos oxidativos de lípidos, proteínas y ácido desoxirribonucleico, alteraciones en las concentraciones de algunos

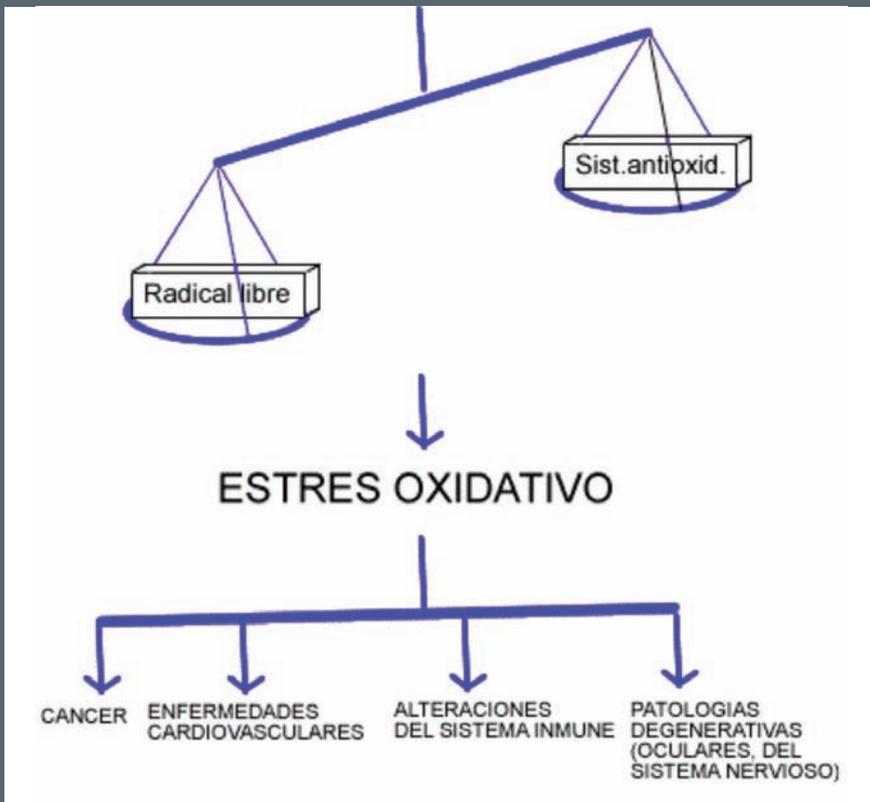


Figura 2.

factores prooxidantes y antioxidantes en el cerebro y en otros tejidos, alteraciones de la función mitocondrial y del papel del amiloide y su proteína precursora en los procesos oxidativos en modelos experimentales (cultivos de neuronas corticales y animales transgénicos). Los antioxidantes podrían proteger contra la enfermedad de Alzheimer al limitar la acumulación de la proteína tóxica amiloide. Hasta ahora, la evidencia sugiere que las dietas altas en alimentos que contienen vitaminas antioxidantes como E, C, y betacaroteno podrían reducir el riesgo de enfermedad de Alzheimer y la velocidad de progresión de la

enfermedad, pero aún faltan argumentos para recomendar el aporte suplementario de dichas vitaminas (**Figura 2**).

Puntos Clave

- La HTA se asocia con un aumento del estrés oxidativo vascular.
- Estudios recientes sugieren que una disminución en la producción de melatonina guarda relación con la aparición de patología cardiovascular, incluida HTA y cardiopatía isquémica.
- Numerosos estudios epidemiológicos sugieren una correlación inversa entre la ingesta de antioxidantes y el riesgo de adquirir diversos tipos de tumores.
- El estrés oxidativo afecta de forma especial al sistema nervioso central.

Antioxidantes y estudios clínicos

El estrés oxidativo es responsable de la fisiopatología de numerosas enfermedades. Por ello es importante esclarecer si algunos antioxidantes tienen eficacia demostrada, en monoterapia o combinados, en la prevención y atenuación de los efectos del estrés oxidativo, para permitir que formen parte del arsenal terapéutico de muchas enfermedades.

Algunos estudios observacionales han sugerido que existe una relación inversa entre vitaminas antioxidantes y enfermedad cardiovascular (ECV) (19).

El estudio clínico aleatorizado más antiguo es el **Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)**, que evaluó el efecto de altas dosis de vitamina E en la enfermedad coronaria establecida. Se concluyó que en pacientes con enfermedad coronaria sintomática, la vitamina E reduce la frecuencia de IAM no fatal al año de tratamiento.

El estudio **Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular disease in End stage renal disease (SPACE)** investigó los efectos de la vitamina E en pacientes en hemodiálisis con enfermedad coronaria. El accidente cerebrovascular agudo (ACV) isquémico, enfermedad arterial periférica y angina inestable, se redujeron un 46%, y el IAM, un 70%.

El estudio **GISSI-Prevenzione** investigó los beneficios de vitamina E, de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) o ambos, en pacientes con antecedentes de IAM. Las conclusiones fueron distintas a las de los 2 estudios anteriores. La vitamina E en monoterapia no aportó beneficio.

El estudio **Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)** evaluó los efectos de la vitamina E sobre eventos CV mayores y la producción de neuropatía. No se demostró ningún efecto beneficioso de esta vitamina en los parámetros de evaluación principales (IAM, ACV o muerte CV).

El **Heart Protection Study (HPS)** fue el primer gran estudio que evaluó 3 vitaminas antioxidantes al mismo tiempo: E, C y betacaroteno y los beneficios en ECV, cáncer y otras enfermedades. Este estudio de 5 años concluyó que estas vitaminas no reducen en forma significativa la mortalidad o la incidencia de ninguno de los puntos de evaluación principales.

El estudio **Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP)** evaluó el efecto de vitamina E, vitamina C, ambas o placebo sobre la progresión de la aterosclerosis carotídea. Se concluyó que el suplemento antioxidante, en especial con una combinación de vitaminas C y E, tiene un efecto beneficioso sobre la progresión de la lesión carotídea; sin embargo, este efecto se observó principalmente en mujeres.

El **Primary Prevention Project (PPP)** investigó los efectos de la inhibición de la agregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico y los antioxidantes (Vit E) en la prevención primaria de eventos CV. La vitamina E sólo tuvo efecto en reducir la incidencia de enfermedad arterial periférica.

Dos metaanálisis recientes de estudios aleatorizados, fundamentalmente con vitamina E y betacaroteno, concluyeron que no existe justificación científica para el empleo rutinario de vitamina E en la prevención secundaria de la ECV. A las mismas conclusiones arribó recientemente la *American Heart Association (AHA)*. Si bien la evidencia actual de la eficacia de los antioxidantes en la prevención de la ECV es reducida, según los autores no se debe descartar la hipótesis que señala su beneficio y habría que realizar más estudios clínicos con estas sustancias y revisar cuál puede ser el fallo en el diseño de los estudios preexistentes.

En 1993 se publicaron los resultados de un estudio realizado en el norte de China, provincia de Henan, donde se evidenció que en las personas que habían tomado complementos vitamínicos que contenían vitamina E, vitamina C y betacaroteno se redujo la mortalidad por cáncer de estómago un 21%.

Se ha estudiado ampliamente la relación de la Enfermedad de Alzheimer con el tratamiento antioxidante, concretamente con vitamina E y selenio, apreciándose en pacientes tratados principalmente con vitamina E un cierto retraso en el desarrollo de la enfermedad, pero en ningún caso una mejora de las funciones cognitivas.

En 1993 en el estudio **EURAMIC (European community multicenter study on Antioxidants, Myocardial Infarction and breast Cancer)** se evidenciaron concentraciones más bajas de betacaroteno y retinol en el tejido adiposo de pacientes con IAM reciente, sugiriendo que la baja concentración de éstos se asociaba con mayor riesgo de infarto.

En 1996 se publicó en JAMA el estudio **Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin**, que aunque no mostró ningún efecto protector en el cáncer de piel, si evidenció que los pacientes tratados con selenio tuvieron una reducción importante de otros tres cánceres: pulmón, intestino y próstata, fundamentalmente de éste último (63% menos incidencia) (20).

En 1993 se llevó a cabo un estudio en LinXian (China), población con uno de los índices más altos de cáncer de estómago y esófago, atribuido a carencias nutricionales, comprobándose que la administración conjunta de selenio, betacaroteno y vitamina E redujo de manera importante la incidencia de estos cánceres, principalmente el de estómago.

En cuanto al papel beneficioso del tratamiento antioxidante en la **exposición solar**, en la literatura está comprobado el efecto fotoprotector *in vitro* y

en animales de la administración de complejos antioxidantes sistémicos, pero en humanos la mayoría de los trabajos concluyen que existe poca y débil evidencia en cuanto al efecto protector del tratamiento sistémico con vitamina C, E, carotenoides y selenio en el cáncer de piel (estudiados por separado el carcinoma basocelular y el espinocelular).

Un estudio doble ciego apuntaba el efecto fotoprotector de la administración oral de un preparado que contenía betacaroteno, vitamina C, vitamina E y selenio, consiguiendo retrasar la aparición de eritema cutáneo tras exposición solar, y paralelamente aumentando los niveles séricos de una metaloproteinasa a la que se han atribuido efectos fotoprotectores. De igual modo, otro estudio demostró los mismos efectos fotoprotectores con la ingesta de carotenoides exógenos, concretamente el licopeno del tomate (21,22).

Diona Damián publicó un trabajo que reflejaba cómo la vitamina B3, encontrada en la dieta, suplementada como tableta o incluso agregándosela a los protectores solares, puede prevenir los efectos inmunosupresores cutáneos de los rayos UVA y UVB.

Otros trabajos muestran cómo la administración oral de betacaroteno reduce la inmunodepresión cutánea secundaria a la fotoexposición, y afirman cómo su uso concomitante con un bloqueador solar tópico proporciona mayor protección.

Se han realizado múltiples estudios para dilucidar si la suplementación antioxidante en el ejercicio físico puede mejorar el rendimiento y reducir el estrés oxidativo. Davis et al. descubrieron que una deficiencia de vitamina E aumentaba la producción de RL en el músculo y en el hígado, así como la peroxidación lipídica y las disfunciones mitocondriales en ejercicios exhaustivos en ratas.

Packer et al. han recomendado que las personas con un estilo de vida muy activo deberían incrementar su ingesta diaria de vitamina E porque el ejercicio de larga duración disminuye sus niveles en varios tejidos.

Otros autores afirman que ante una actividad física intensa se deben controlar y suplementar cuando sea necesario las sustancias antioxidantes para mantener la integridad de las funciones celulares del organismo (Anyanwu EC; Ehiri JE; Kanu I; 2005).

Otro estudio realizado con jugadores profesionales de baloncesto mostró cómo la suplementación con betacarotenos, vitamina E y vitamina C podría tener importancia en los marcadores hormonales y enzimáticos del estrés observados durante el entrenamiento habitual de estos deportistas, pues se vió en ellos una disminución de los marcadores de peroxidación lipídica, una disminución de la actividad de la lactato deshidrogenasa y un aumento del balance anabólico-catabólico (23).

La **Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)** destaca el papel beneficioso de los antioxidantes naturales en las enfermedades respiratorias. Apunta que las manzanas y los tomates podrían ser los alimentos más eficaces en la protección frente al asma y las demás afecciones respiratorias y añade que la baja ingesta diaria de vitamina E se asocia a un incremento de los síntomas de las personas asmáticas y un bajo consumo diario de fruta y ácidos omega-3 se asocia con un aumento de los síntomas de la EPOC y el asma.

En el estudio **NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)** se comprobó la existencia de una relación entre la ingestión de vitamina C y el FEV1, a menor ingesta menor FEV1. El NHANES 2, demostró una relación inversa entre los niveles de vitamina C y la presencia de síntomas respiratorios. En el NHANES 3 se observó que los niveles de vitamina C, E, selenio y betacarotenos se relacionaban de forma directa con la función pulmonar.

En el estudio **MORGEN (Dutch Monitoring Project for the Risk Factors for Chronic Disease)** se observó que una mayor ingesta de vitamina C y de carotenos se relacionaba con un nivel de FEV1 superior en comparación a la ingesta baja de este antioxidante. En este estudio la utilidad de la vitamina E fue menos consistente.

Recientemente se ha publicado el estudio multicéntrico **BRONCHUS**. En sus conclusiones los autores han observado que la administración de N-acetilcisteína a dosis de 600 mg/día en comparación con el placebo, redujo significativamente (22%) el número de reagudizaciones, no observándose diferencias en cuanto a la pérdida anual de función pulmonar.

En la literatura hay múltiples trabajos sobre el tratamiento antioxidante en la **infertilidad masculina**. Lenzi et al. en 1993 observaron un aumento de la motilidad espermática y una reducción del porcentaje de espermatozoides anormales en pacientes a los que se les inyectó glutatión.

En otro estudio realizado por Kodma et al. en 1997 se concluyó que la combinación de glutatión y vitamina E mejoraba la concentración de esperma y reducía el daño oxidativo al ADN espermático. El mismo resultado se obtuvo con vitamina C, E y glutatión.

Otros trabajos apuntan el posible papel beneficioso del tratamiento con coenzima Q10, pues al aumentar su concentración en el esperma también aumenta la motilidad de los espermatozoides.

En un estudio realizado por Kessopoulou et al. en 1995, la administración oral de vitamina E mejoraba la función espermática. En otro realizado por Kesker-Ammo et al. en 2003 se concluyó que el tratamiento con selenio y vitamina E oral reducía la concentración de MDA en el plasma seminal y mejoraba la motilidad espermática.

Un estudio dosis respuesta objetivó como las mayores concentraciones de vitamina E en semen, conseguidas con la administración de 800 mg/día de vitamina, se correlacionan con su actividad antioxidante *in vitro*. Esto hace dudo su efecto beneficioso a las dosis habituales.

Suleiman et al. en 1996 observaron un efecto beneficioso (aumento del porcentaje de embarazos) con 300 mg/día de vitamina E oral. Otros estudios por el contrario no encuentran efectos favorables tras su administración, por lo que hasta la fecha faltan evidencias que apoyen fuertemente su uso.

Se ha postulado que el aporte exógeno de determinados oligoelementos y vitaminas, sería beneficioso para recuperar el balance entre oxidantes y antioxidantes en los pacientes gravemente enfermos. Un metaanálisis de 44 trabajos de la literatura muestra que los oligoelementos y las vitaminas antioxidantes, particularmente el selenio, son seguros y pueden estar asociados con una reducción de la mortalidad en los pacientes gravemente enfermos. Se necesitan más estudios para consolidar estos hallazgos.

Puntos Clave

- El estrés oxidativo es responsable de la fisiopatología en numerosas enfermedades.
- Un metaanálisis de 44 trabajos de la literatura muestra que los oligoelementos y las vitaminas antioxidantes son seguros y pueden estar asociados con una reducción de la mortalidad en los pacientes gravemente enfermos.
- Algunos estudios observacionales han sugerido que existe una relación inversa entre vitaminas antioxidantes y enfermedad cardiovascular.

Población diana de los antioxidantes

Distintas enfermedades han sido relacionadas en la literatura con una deficiencia de ciertos antioxidantes. A demás, ciertas condiciones físicas tales como el ser fumador, el exceso de estrés, el ejercicio físico intenso, la exposición solar y la infertilidad masculina se han relacionado con la aparición de estrés oxidativo y sus consecuencias. A propósito de esto, las terapias antioxidantes y dietas ricas o enriquecidas en antioxidantes, parecen prevenir o al menos disminuir el deterioro funcional orgánico originado por el estrés oxidativo. Pese a existir varios estudios con resultados positivos, también existen otros en los que la intervención a base de antioxidantes no ha resultado eficaz. Estos resultados no concluyentes o contradictorios se pueden deber a múltiples causas, entre ellas el diseño del estudio.

La eficacia de las terapias antioxidantes dependerá, en última instancia, de definir qué situaciones son las propicias para que estos tratamientos sean exitosos. A continuación se detallan algunos casos concretos:

EXPOSICIÓN SOLAR: la Radiación Ultravioleta (UV) de la luz solar o de lámparas de luz artificial aumenta la producción de RL generando por tanto estrés oxidativo, que puede propiciar quemaduras, envejecimiento celular, supresión o daño al sistema inmune cutáneo (reflejado en el número de células de Langerhans en la epidermis) y cáncer de piel.

Según investigaciones algunos antioxidantes orales podrían reducir la aparición de líneas finas y arrugas, mejorar el aspecto de la piel, y proporcionar mayor protección contra el daño solar al combinarse con protectores tópicos. En este sentido las **vitaminas C y E** y el **selenio** ayudan a proteger la piel contra el daño solar y el cáncer de la piel, y podrían revertir parcialmente arrugas y la decoloración asociada con el envejecimiento y la exposición solar (24).

ESTRÉS: el estrés, ya sea emocional, físico o causado por lesiones o enfermedades, agota los nutrientes del cuerpo, en particular, la vitamina C, el complejo B y el zinc. La vitamina B6 y B5 son importantes en situaciones de estrés. Las **vitaminas C, E** y el **zinc** favorecen el proceso de recuperación.

EJERCICIO FÍSICO: en el ejercicio físico, el elevado consumo de oxígeno (principalmente por el músculo esquelético), el aumento de catecolaminas y lactato en plasma, el aumento de la temperatura corporal y la activación de los neutrófilos aumentan la producción de RL. El entrenamiento potencia y estimula la actividad de los sistemas antioxidantes, pero cuando el ejercicio es prolongado y/o extenuante, la producción de RL supera la capacidad antioxidante corporal generándose estrés oxidativo. La cuestión aún en estudio es si el ejercicio modifica los requerimientos de antioxidantes. Algunos trabajos sugieren que el ejercicio disminuye los niveles de vitamina E en los tejidos y provoca un cambio en el estado del glutatión reducido, por lo que se ha postulado que la suplementación con antioxidantes, fundamentalmente **vitamina C, vitamina E, betacaroteno** y **selenio** podría mejorar el rendimiento y prevenir la fatiga muscular, ya que se ha visto que reduce los marcadores indirectos de peroxidación lipídica tales como el MDA (25,26,27).

TABACO: el humo de tabaco, fuente de oxidantes y radicales libres, genera estrés oxidativo, que interviene en la fisiopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estos oxidantes están implicados en el reclutamiento de las células inflamatorias pulmonares y en el secuestro pulmonar de los neutrófilos. A su vez, las mismas células pulmonares, cuando son estimuladas, liberan gran cantidad de oxidantes. En el enfisema pulmonar existe un déficit de alfa 1 antitripsina, en ocasiones congénito y en otras consecuencia de su inactivación por el humo del tabaco. Esto conduce a una sobrecarga pulmonar de elastasa (28).

Algunos estudios han concluido que los pacientes con EPOC presentan niveles de vitaminas antioxidantes muy por debajo de los rangos antioxidantes, incluso por debajo de las medias encontradas en otras poblaciones sanas (sin EPOC). Así mismo señalan que su nivel de estrés oxidativo es inversamente proporcional a su concentración de **vitaminas E y C**. Queda por demostrar si la administración exógena de estas vitaminas, en dosis suficientes para alcanzar concentraciones séricas en rangos antioxidantes, disminuirían los niveles de peroxidación lipídica, y si esto detendría claramente la progresión de la enfermedad. Algunos trabajos apuntan que la vitamina C destruye eficazmente las nitrosaminas, por lo que se le atribuye un efecto anticarcinógeno frente al humo del tabaco por concentrarse en los alvéolos pulmonares, así como de inhibición de la invasión tumoral (29).

Parece que el tratamiento antioxidante con **vitamina C, E, betacaroteno** y **selenio**, bien suplementados en la dieta o como complejos vitamínicos se

ha relacionado en algunos trabajos con una mejoría en los parámetros de función pulmonar y con una disminución de los síntomas en pacientes con EPOC. En cuanto a los antioxidantes de síntesis, la molécula más conocida es la **N-acetilcisteína (NAC)**, utilizada inicialmente como mucolítico cuando no era tan conocido su papel antioxidante, basado fundamentalmente en aumentar la síntesis de glutatión. En humanos se ha observado que la administración oral de NAC incrementa los valores de glutatión en el lavado bronquioloalveolar, suprime la exhalación de H_2O_2 y reduce el número de infecciones virales y colonizaciones bacterianas.

INFERTILIDAD MASCULINA: son crecientes las evidencias que señalan al estrés oxidativo como un factor determinante en la patogenia de la infertilidad masculina, pues la mayoría de estos pacientes presenta altas concentraciones de ERO y/o una disminución de la capacidad antioxidante del semen (algunos trabajos evidencian una disminución de la SOD). De hecho, los niveles de RL producidos por los espermatozoides dañados o defectuosos son superiores a los generados por aquellos morfológicamente normales, y en pacientes con oligozoospermia se encuentran valores elevados del anión superóxido. Además, los leucocitos que infiltran el semen de varones estériles, principalmente los neutrófilos, mediante la producción de interleucina 8, aumentan la síntesis de ERO y favorecen así el estrés oxidativo. Esta situación da lugar a la peroxidación lipídica de la membrana del espermatozoide y la alteración de su ADN mitocondrial y nuclear. Los lipoperóxidos resultantes y sus productos de degradación son altamente tóxicos para los espermatozoides y provocan un daño irreversible en su motilidad. Además, varias observaciones sugieren la existencia de una asociación negativa entre la capacidad de fusión espermatozoide-óvulo y los niveles de ERO (30,31).

Otros antioxidantes presentes en el semen son la albúmina, las vitaminas A, C (según algunos trabajos la principal) y E, el piruvato, la taurina, la hipotaurina y la fructosa. Precisamente, en hombres con astenozoospermia se ha comprobado una disminución significativa de la concentración de ácido ascórbico en el semen.

Se ha estudiado la suplementación con **vitamina E** (en ocasiones también asociada a selenio) con algún resultado positivo que demuestra una mejora en la motilidad de los espermatozoides y en el porcentaje de espermatozoides vivos o normales. Algunos autores sugieren que las concentraciones de folato, zinc y glutatión en el semen desempeñan un papel importante en la fertilidad. No obstante, a pesar de las buenas perspectivas, por el momento los resultados de las investigaciones en humanos no son del todo concluyentes, ya que muchos de los estudios llevados a cabo hasta ahora tienen

en común la poca representatividad de la muestra debido al escaso número de participantes (32,33).

CÁNCER: algunos trabajos encuentran relación entre niveles bajos de **selenio** y ciertos tipos de cáncer como los de colon, recto, próstata (este último no claramente demostrado), mama, piel e hígado. Por este motivo los suplementos de selenio podrían ser recomendables en los individuos con alto riesgo tumoral.

Se ha demostrado que la **vitamina E** induce la muerte celular en células del cáncer colorrectal y aumenta la inhibición del crecimiento de éstas células por el 5-fluorouracilo, lo que podría hacerla útil como tratamiento complementario para este tipo de cáncer, a pesar de lo que el Instituto Americano para la Investigación sobre el Cáncer (*American Institute for Cancer Research, AICR*), concluye que no hay evidencias suficientes para justificar su empleo habitual en los pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia.

INSUFICIENCIA CARDIACA: en este grupo de pacientes tanto la **vitamina E** como la **coenzima Q 10** han obtenido algunos resultados clínicos favorables y una disminución de los marcadores de estrés oxidativo en plasma.

HEPATOPATIA ALCOHÓLICA: en su progresión desde esteatosis a cirrosis, la **vitamina E** tiene un importante papel al reducir el estrés oxidativo y por tanto la peroxidación lipídica. Investigadores de la Unidad Clínica de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Reina Sofía, de Córdoba, han confirmado que la **vitamina E** disminuye los niveles de necrosis y apoptosis celular en cultivos primarios de hepatocitos humanos, lo que podría servir en un futuro para revertir las lesiones hepáticas agudas por tóxicos.

HIPERCOLESTEROLEMIA: la suplementación de 100 mg/día de **vitamina E**, ha permitido disminuir los niveles de **LDL** tanto en hombres como en mujeres sanos, sin embargo no ha demostrado ningún beneficio en personas con cardiopatía isquémica conocida.

ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA: se ha postulado un mecanismo inflamatorio en su patogénesis a propósito de lo que algún estudio refleja que la combinación de **vitamina C y E** podría tener un efecto antiinflamatorio beneficioso que frenaría la progresión de esta patología.

Se recomienda manejar con cuidado los niveles de antioxidantes en la dieta ya que una cantidad excesiva podría interferir con las funciones protectoras de la apoptosis y así aumentar el crecimiento tumoral. Todos los autores coinciden en la necesidad de diseñar nuevos estudios que permitan dilucidar el verdadero papel de los antioxidantes en la prevención y tratamiento de algunas enfermedades, principalmente la patología cardiovascular y tumoral, que es la más relacionada con el estrés oxidativo y con una dieta deficitaria en estas sustancias.

Puntos Clave

- Las terapias antioxidantes y dietas ricas o enriquecidas en antioxidantes, parecen prevenir o al menos disminuir el deterioro funcional orgánico originado por el estrés oxidativo.
- Según investigaciones algunos antioxidantes orales podrían reducir la aparición de líneas finas y arrugas.
- El ejercicio físico, el elevado consumo de oxígeno, el aumento de catecolaminas y lactato en plasma, el aumento de la temperatura corporal y la activación de los neutrófilos aumentan la producción de radicales libres.

Bibliografía

- (1) Gilca M, Stoian I, Atanasiu V, Virgolici B. The oxidative hypothesis of senescence. *J Postgrad-Med* 2007;53:207-13.
- (2) Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408:239-47.
- (3) Halliwell B. Antioxidant Defense Mechanisms: From The Beginning To The End (of the beginning) *Free Radic Res* 1999;31:261-72.
- (4) Halliwell B, Gutteridge J. (1998) *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd Ed. Oxford Science Publications. Oxford. 936 pp.
- (5) Barbosa KB, Bressan J, Zulet MA, Martínez Hernández JA. Influence of dietary intake on plasma biomarkers of oxidative stress in humans. *An Sist Sanit Navar* 2008;31:259-80.
- (6) Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med* 2007; 43:4-15.
- (7) Shekelle P, Hardy ML, Coulter I, Udani J, Spar M, Oda K, et al. Effect of the supplemental use of antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003;75:1-3.
- (8) Jacob RA, Soutodeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care* 2002;5:47-9.
- (9) Melatonin. Monograph. *Altern Med Rev* 2005;10:326-36.
- (10) Vijayalaxmi, Thomas CR, Jr., Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol* 2002;20: 2575-601.
- (11) Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, Tancini G, Conti A, Maestroni G. A randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in patie 1. *Exp Dermatol*. 2008;17:713-30.
- (12) Fischer TW, Slominski A, Zmijewski MA, Reiter RJ, Paus R. Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair. *Exp Dermatol* 2008;17:713-30.
- (13) Velamazán Gómez A. Antioxidantes: una respuesta natural. *Medicina Naturista* 2005;8:421-8.
- (14) Ceriello A. Possible role of stress oxidative in the pathogenesis of hypertension. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S181-4.
- (15) Paulis L, Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res* 2007;56:671-84.
- (16) van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101-7.
- (17) De la Fuente M. Effects of antioxidants on immune system ageing. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(Suppl 3):S5-S8.
- (18) Jiménez Jiménez FJ, Alonso Navarro H, Ayuso Peralta L, Jabbour Wadih T. Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2006;42: 419-7.
- (19) Sachidanandam K, Fagan SC, Ergul A. Oxidative stress and cardiovascular diseases: antioxidants and unresolved issues. *Cardiovasc Drug Rev* 2005;23:115-32.
- (20) Clark LC, Combs GF Jr, Tumball BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial-Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996;276:1957-63.
- (21) Greul AK, Grundmann JU, Heinrich F, Pfitzner I, Bernhardt J, Ambach A, et al. Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15:307-15.
- (22) Stahl W, Heinrich U, Aust O, Tronnier H, Sies H. Lycopene-rich products and dietary photoprotection. *Photochem Photobiol Sci* 2006;5:238-42. Epub 2005 Aug 12.

(23) Schroder H, Navarro E, Mora J, Galiano D, Tramullas A. Effects of alpha-tocopherol, beta-carotene and ascorbic acid on oxidative, hormonal and enzymatic exercise stress markers in habitual training activity of professional basketball players. *Eur J Nutr* 2001;40:178-84.

(24) Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Vitamins and carotenoids intake and the risk of basal cell carcinoma of the skin in women (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:221-30.

(25) Margaritis I, Rousseau AS. Does physical exercise modify antioxidant requirements? *Nutr Res Rev* 2008;21:3-12.

(26) Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 2003;189:41-54.

(27) Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2 Suppl):647S-52S.

(28) Baker DL, Krol ES, Jacobsen N, Liebler DC.

Reactions of beta-carotene with cigarette smoke oxidants. Identification of carotenoid oxidation products and evaluation of the prooxidant/antioxidant effect. *Chem Res Toxicol* 1999;12:535-43.

(29) Rahman I. Antioxidant therapies in COPD. *Int J Chron Obstruct pulmon Dis* 2006;1:15-29.

(30) Turner TT, Lysiak JJ. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction. *J Androl* 2008;29:488-98. Epub 2008 Jun 20.

(31) Patel SR, Sigman M. Antioxidant therapy in male infertility. *Urol Clin North Am* 2008;35:319-30.

(32) Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007;13:163-74. Epub 2006 Nov 11.

(33) Agarwal A, Prabakaran SA, Said TM. Prevention of oxidative stress injury to sperm. *J Androl* 2005;26:654-60.

Webs de interés

www.aedn.es

www.seen.es

www.nutricion.org

www.sennutricion.org

www.senpe.com

www.med-estetica.com

www.NutricionTotal.com

www.aidsinfor.net

www.unionvegetarian.org