

¿SON SEGUROS Y EFECTIVOS LOS ANTIOXIDANTES?

RESUMEN

En los últimos años aparece una nueva tendencia farmacológica para un grupo de sustancias denominadas nutraceuticos, fitoterapéuticos y alimentos funcionales. Los antioxidantes son un importante grupo de ellos y actualmente son los más usados, promocionados y estudiados. Esas sustancias actúan inhibiendo los radicales libres, pero varias algunas vías bioquímicas también se desarrollan por medio de radicales. En este trabajo se discute la problemática de su uso como agentes terapéuticos.

PALABRAS CLAVES: antioxidantes, nutraceuticos, radicales libres.

ABSTRACT

In the last ten years a new pharmacological tendency appears, a group of chemical compounds named nutraceutics, phytotherapeutic or functional foods. Antioxidants are an important group of them. Actually, antioxidants are the most used, promoted and studied. These substances act inhibiting free radicals, but some biochemical reactions are possible for the same mechanism too. In this article are discussed the problem of the use as therapeutical agents.

KEYWORDS: antioxidants, nutraceutic, free radicals.

1. INTRODUCCIÓN

Los antioxidantes son un grupo de moléculas reconocidas por su capacidad para neutralizar los radicales libres; estas sustancias han surgido como una alternativa para combatir deficiencias asociadas al estrés oxidativo, tales como las enfermedades cardiovasculares, reumáticas y a eventos tan comunes en los seres humanos como el envejecimiento. De allí el gran esfuerzo científico y comercial que se ha dirigido en el último quinquenio al estudio en esta área, especialmente en la búsqueda de nuevas fuentes naturales como frutas, verduras e infinidad de plantas, extractos promocionados como fitoterapéuticos. Los antioxidantes o mejor, los alimentos y extractos que los contienen son aprovechados exhaustivamente por el comercio como uno de los productos más apetecidos por las personas que desean tener una vida saludable y libre de riesgos. Como consecuencia de esto, comienza a ocurrir un abuso en el consumo, sin que se consideren las consecuencias que podría acarrear para su salud. Como lo expresa el dicho popular "Saldría peor el remedio que la enfermedad".

En este artículo se discute en primer lugar si los antioxidantes son efectivos y en segundo lugar si su consumo indiscriminado puede provocar efectos dañinos, ya que existen procesos fisiológicos esenciales en nuestro organismo que se llevan a cabo por vía radicalaria.

2. ¿SON EFECTIVOS LOS ANTIOXIDANTES?

La actividad antioxidante de diversas sustancias se ha reportado ampliamente [1-4]; en primera instancia existen dos hechos que no permiten reconocer el valor o potencial de un material, puesto que no hay consenso

ROSALBA LÓPEZ RAMIREZ

Ingeniera Química
Estudiante de Maestría Ciencias Químicas
Universidad de Antioquia
rlopezramirez@gmail.com

FERNANDO ECHEVERRI

Docente, PhD.
Grupo de investigación QOPN
Universidad de Antioquia
echeverri@quimbaya.udea.edu.co

para decidir a qué concentración a se puede considerar como un resultado significativo. Esto es consecuencia la mayoría de las veces del uso de técnicas analíticas muy heterogéneas, que tratan en lo posible de simular condiciones similares a las de la célula, pero que entre sí arrojan muchas veces resultados contradictorios.

Existen además pocas evidencias experimentales que demuestren una correlación de los resultados *in vitro* con los observados *in vivo* y en general todo se reduce a un extrapolación: si funciona en el tubo de ensayo también debe funcionar en la célula animal [4]. Y esto tiene inconvenientes fisiológicos y químicos, porque existe también un largo y escabroso camino hasta el sitio donde debe ejecutar su acción antioxidante. De un lado la molécula debe ser inerte a los otros componentes naturales del alimento que se consumen conjuntamente, resistir los efectos del pH ácido del estómago y básico del intestino, así como a sus enzimas. Posteriormente deben ser absorbidos y transportados por la sangre hasta una célula blanco específica. Si bien la absorción intestinal representa una barrera, ahora debe ingresar a la célula y atravesar membranas de distintas organelas celulares, en algunos casos la mitocondria. Allí dentro debe evadir también las defensas que el organismo produce para contrarrestar la presencia de agentes xenobióticos y que lógicamente tienen el poder de neutralizarlas.

La diversidad estructural de las sustancias que han sido analizadas como antioxidantes es inmensa y prácticamente todos los núcleos de los productos naturales conocidos tienen representantes en esa lista, incluso se propone hacer modificaciones estructurales a

algunos de éstos para usarlos como antioxidantes multipotentes y combatir directamente según la enfermedades [1]. ¿Qué tan específica puede ser una sustancia en su acción si existe tal diversidad estructural?

Por otra parte, altas dosis de vitamina E (α -tocoferol), uno de los antioxidantes más reconocidos y usados indiscriminadamente en conjunto con los carotenos, produce un desplazamiento de otros antioxidantes liposolubles, rompiendo así el balance del sistema regulador del organismo y haciéndolo más vulnerable al daño oxidativo. Además la vitamina E tiene propiedades anticoagulantes, posibilitando la interferencia en la acción de la vitamina K en la formación de protrombina. Recientes reportes muestran también que ésta interviene para evitar la conversión de β -caroteno a vitamina A, afectando por tanto su distribución en los tejidos [4].

3. RADICALES LIBRES: BENEFICOS O PERJUDICIALES

3.1. Los temidos radicales libres.

Los radicales libres son moléculas o átomos que poseen uno o más electrones desapareados en orbitales atómicos o moleculares, confiriéndoles un considerable grado de reactividad.

Especie	Nombre común	Tiempo de vida medio (37 °C)
HO \cdot	Radical hidroxilo	1 nanosegundo
HO $_2\cdot$	Radical hidroperoxilo	Inestable
O $_2\cdot^-$	Anión radical superóxido	Enzimático
$^1\text{O}_2$	Oxígeno singlete	1 microsegundo
RO \cdot	Radical alcóxido	1 microsegundo
ROO \cdot	Radical peróxido	7 segundos
NO \cdot	Radical óxido nítrico	1-10 segundos
H $_2$ O $_2$	Peroxido de hidrógeno	Estable
HOCl	Ácido hipocloroso	Estable

Tabla 1. Especies radicalarias más comunes [5]. R: lípido

En la Tabla 1, se pueden observar los radicales libres más comunes (tanto como especies reactivas de oxígeno **ROS** o como especies reactivas de nitrógeno **RNS**), y el tiempo de vida medio que pueden tener en nuestro organismo (37°C). Estos radicales son muy inestables en la mayoría de los casos y de tiempo de vida demasiado corto, pero es suficiente para desencadenar una serie de reacciones que según sea el caso pueden ser o no perjudiciales.

Las ROS primarios pueden interactuar con otras moléculas para formar ROS secundarios, ya sea por reacciones enzimáticas o metal catalizadas [6]. Entre las más importantes tenemos:

Oxígeno molecular (dioxígeno), que es la única especie radicalaría en si misma.

Anión superóxido, aparece en los procesos metabólicos por activación del O $_2$ por irradiación, igualmente la

producción de O $_2\cdot^-$ ocurre en la mitocondria siendo un recurso de ATP.

Radical hidroxilo OH \cdot , que es altamente reactivo, pero cuando es producido *in vivo* reacciona en su lugar de formación. Éste va asociado a reacciones tipo Fenton que en los seres vivos van asociadas a secuestro de metales de proteínas metal ligadas, y es producido por el radical O $_2\cdot^-$ bajo condiciones de estrés.

Radical peróxido (ROO \cdot) es importante en la vía oxidación de lípidos por dos vías paralelas, dependiendo del hidroperóxido (LOOH).

El peróxido de hidrógeno (H $_2$ O $_2$), que es producido en los peroxisomas en condiciones fisiológicas. Es ampliamente usado para oxidar moléculas, siendo uno de los procesos de mayor consumo de oxígeno en la célula. El contenido de H $_2$ O $_2$ es regulado por la acción de catalasas, ya que un exceso de podría ser tóxico debido a su poca selectividad como agente oxidante.

El estrés oxidativo es una situación metabólica caracterizada por una alta concentración de radicales libres en una cascada de reacciones. Aparece como consecuencia del envejecimiento o senescencia, heridas, agentes xenobióticos, radiación, frío o calor extremo, presencia de patógenos, biotoxinas, deshidratación, metales pesados y polución, entre otras. En general podrían entenderse como reacciones de defensa ante una circunstancia que atenta contra la vitalidad de la célula. Esto genera una respuesta inmediata que colateralmente causa daños a nivel de lípidos, ácidos grasos, aminoácidos, ácidos nucleicos. Esto trae como consecuencia daños en membranas, disminución en las funciones de organelas y en la fijación de nitrógeno así como de la eficiencia metabólica. También hay pérdida de electrolitos y consecuencias más graves como el rompimiento de las cromátidas y con el pasar del tiempo mutaciones.

Estos daños llegan a desencadenar enfermedades crónicas tales como arteriosclerosis, shock, isquemia, cataratas y daños renales y parecen estar asociados con enfermedades inflamatorias (artritis) y degenerativas como el cáncer, Alzheimer, Parkinson, entre otras [7].

3.2. Radicales libres en procesos bioquímicos

Desde el año 1954 han existido reportes acerca de la toxicidad o peligrosidad de los radicales libres en los sistemas biológicos. En 1956 aparecen los primeros reportes acerca de la presencia de los radicales libres (RL) en procesos de envejecimiento. En 1960 se descubre la acción de la enzima superóxido dismutasa (SOD) y su importancia en los sistemas biológicos. En la segunda parte de la década de los setenta se encontró que los RL eran productos normales del metabolismo, y además útiles y benéficos para los sistemas vivos, como la respuesta celular, anoxia, el mecanismo de defensa

contra las infecciones y la señalización celular, entre muchas otras.

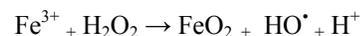
Existe una homeostasis entre los agentes oxidantes y antioxidantes en el organismo, como si fuese una balanza; cuando una de las partes de esta se inclina hacia una generación exagerada de R.L, se tiene una respuesta para el control de la misma ya sea usando antioxidantes endógenos o exógenos (los que se consumen). Cuando los agentes oxidantes son de baja reactividad con la acción de algunas proteínas o aminoácidos se logra una neutralización de estos agentes. Por el contrario, cuando tienen una reactividad alta se hace necesaria la acción de otras sustancias más eficientes como enzimas y carotenos [6,7] Este sistema de regulación es un delicado equilibrio entre los agentes oxidantes del organismo, su capacidad de neutralizarlos y el mantenimiento de las funciones vitales del mismo, como por ejemplo la biosíntesis de prostanoïdes, funcionamiento de la hemoglobina, cobalamida, el equilibrio del óxido nítrico, la respiración celular, respuesta sistema inmunológico, la acción de enzimas como la ciclooxigenasa y citocromos, entre muchas otras. Veamos más detalladamente algunas de éstas, que a largo plazo podrían ser afectadas por el uso indiscriminado de antioxidantes.:

3.2.1. Biosíntesis de prostanoïdes. Un tipo de mecanismo guiado por reacciones radicalarias es la peroxidación de lípidos [13]. Este mismo mecanismo es el que opera por ejemplo en la biosíntesis de una clase especial de lípidos, las prostaglandinas, las cuales intervienen en procesos tan diversos como la coagulación sanguínea, regulación de la presión arterial, parto, secreción de ácido clorhídrico estomacal, respiración (asma). Pero su presencia también está involucrada con el dolor, la inflamación y la fiebre. En este caso la reacción es desencadenada por la enzima ciclooxigenasa (COX), con la formación de un radical libre en el oxígeno que se encuentra en un residuo de tirosina. Sustancias tan elementales como el ácido acetilsalicílico realizan su acción alquilizando la enzima o bien neutralizado este radical tempranamente formado. ¿Qué sucede si esta vía es bloqueada por un antioxidante que ingrese a la célula e inopinadamente interrumpa esta reacción benéfica al confundirla con una perjudicial?

3.2.2. Oxidorreducción con Metales de Transición Los metales de transición, específicamente Fe, Co, Cu, Ni y Mn, aunque en pequeñas cantidades en el organismo, intervienen en importantes y muy diversos procesos bioquímicos, los cuales ejecutan gracias a la posibilidad de reacciones de óxido-reducción que involucran la transferencia de un electrón [11]. Dos ejemplos cortos manifiestan la importancia de mantener un equilibrio adecuado.

Hierro. En general la interacción de un metal con peróxido de hidrógeno conlleva a la creación de dos especies altamente reactivas: de un lado el mismo metal en un estado de oxidación diferente (y eventualmente

más reactivo) y el agresivo radical hidroxilo. Esta reacción sucede normalmente aunque en muy bajas cantidades en la sangre, pero debe existir un mecanismo. Como por ejemplo, el sistema glutatión, mediante el cual dichas especies reactivas se mantienen controladas para evitar una cascada de reacciones inconvenientes [11].



El hierro también actúa en la remoción de xenobióticos en el organismo, puesto que hace parte de las enzimas genéricamente conocidas como Citocromos. Estas ejecutan su acción a través de la oxidación-reducción del hierro, de tal manera que las sustancias peligrosas para el organismo y los mismos medicamentos se eliminan, pues se modifican sus propiedades fisicoquímicas haciéndolas más polares y excretables (solubles) en la orina.

Además la alta insolubilidad del hierro en forma de óxido o de hidróxido ha exigido que sea transportado y almacenado en forma de Fe^{+3} enlazado a proteínas específicas, tales como la Transferrina y la Ferritina; este sistema es muy dependiente de la facilidad de oxidar y reducir luego el metal enlazado a la proteína; su perturbación podría acarrear entonces anemias o hemocromatosis.

La Vitamina B₁₂ y Análogos. Estas moléculas pertenecen a la serie de las llamadas vitaminas, un tipo de sustancias químicas indispensables para que en la célula se realicen varias importantes reacciones.; son por tanto cofactores enzimáticos. En especial la vitamina B₁₂ interviene en la síntesis de la hemoglobina, glóbulos rojos, formación y regeneración de tejidos. Su funcionamiento se relaciona con reacciones de isomerización y rearrreglos de esqueletos carbonados y deoxigenaciones; el centro de reacción es un átomo de cobalto en un núcleo de corrina, análogo de porfirina, que tiene el papel de aceptar-donar un electrón, Co^{+3} , Co^{+2} [12]. Esta vitamina hace parte de la ribonucleótido reductasa, que por dicha vía hace posible la generación de la 5'-deoxiadenosina, importante para la síntesis de DNA [13]. También interviene como cofactor de varias enzimas necesarias para convertir glutamato en metilaspártato o lisina en ornitina y finalmente actúa en la reacción de transferencia de un átomo de carbono para formar S-adenosilmetionina, un compuesto que permite la metilación bioquímica a partir del folato.

3.2.3. El Papel del NO[•] La sencillez de las moléculas óxido nítrico, del agua, anhídrido carbónico y oxígeno parecen indicar a primera vista que la vida como evento bioquímico no es compleja. No obstante ya se conocen los papeles de estas moléculas en las diferentes reacciones bioquímicas. Actúa sobre el músculo liso, inhibe la agregación plaquetaria y de leucocitos y media la inflamación y la neurotransmisión [14]. De igual manera tiene un importante papel en la respiración que es el ejemplo más claro de las reacciones que involucran un complejo sistema que en la secuencia recibir-donar-

recibir-donar un electrón o una mol de ellos genera el ATP suficiente para mantener la vida. Se requiere en parte que funcione correctamente la regulación del anión superóxido por el radical oxido nítrico, ambas especies muy peligrosas para el funcionamiento celular [15]. Si esta cadena se desborda la célula muere por estrés oxidativo, y si se anulan sus radicales libres por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa se causará una privación de ATPs. ¿Hasta qué punto se sabe de la interacción antioxidantes y la actividad mitocondrial?

Por otra parte el óxido nítrico se produce por oxidación de la arginina a expensas de NADH, generando citrulina y el radical NO[•]. Ahora bien, el NO[•] tiene un papel importantísimo en el mecanismo de la erección, puesto que en su presencia se activan varios eventos que conducen a la relajación muscular en el pene y por ende a la erección. El mecanismo de acción del Viagra se relaciona con el NO[•], porque después de que este inicia la vía bioquímica, impide que se degrade una sustancia cuya presencia es indispensable para la miorelajación. Por tanto, la mejor manera de llegar a placenteros momentos es tener muchos radicales NO[•], lo que podría lograrse evitando la ingestión de antioxidantes, ya que lo confundirían con cualquier otro vulgar radical.

3.2.4. Respuesta inmune. La inmunidad específica es un poderoso mecanismo homeostático para eliminar patógenos y otras sustancias antigénicas extrañas. Los leucocitos juegan un rol sumamente importante en la respuesta inmune innata por ejemplo contra bacterias y hongos. La habilidad que tienen estas células para destruir los agentes extraños se basa precisamente en su capacidad para producir varias ROS, que desencadenan la activación de enzimas antimicrobianas, contenidas en las glándulas secretorias de los leucocitos, por la acción del anión superóxido. El reconocimiento de los agentes extraños se ve seguido por la secuestración de los mismos por parte de los leucocitos, y al encapsulamiento en una vesícula fagocítica, allí son aniquilados y degradados por acción de las enzimas mencionadas. La fagocitosis inicia con la producción y activación de NADPH oxidasas asociadas a la membrana, que utiliza los electrones de NADPH para reducir el oxígeno molecular al anión superóxido, a su vez este dismuta para formar H₂O₂ y otras ROS. El peróxido reacciona a su vez con los cloruros y forma el HOCl, con ello una activación de proteasas trayendo consigo la destrucción total del agente dañino [17]. Las especies reactivas producidas tienen luego la capacidad para destruir la pared celular y componentes de membrana. Además el peróxido de hidrógeno es usado también como mecanismo adicional para aniquilar los microorganismos.

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El uso indiscriminado de antioxidantes naturales o sintéticos podría originar problemas en la salud, puesto

que podrían bloquear importantes reacciones vitales para un correcto desempeño celular o bien, simplemente no absorberse o llegar a su sitio de acción previsto. Aunque aun es prematuro para tener un panorama acerca del impacto negativo de los antioxidantes en la salud humana, podrían preverse daños colaterales, enfermedades, mutaciones e incluso la muerte. Pero este último panorama tampoco puede ser tan sombrío como el que indiscriminadamente aboga por las bondades de los antioxidantes para prevenir y aliviar todo tipo de enfermedades.

Una alerta en este sentido ya ha sido reclamada para la ingesta indiscriminada de nutracéuticos y afines [18] y cuando el estrés oxidativo no parece ser una condición única sino la suma de varias situaciones desbordadas que no siempre ocurren simultáneamente [19]. Como en toxicología, “Nada es veneno, todo es veneno. Depende de la dosis...”, los antioxidantes no podrían ser la excepción.

5. BIBLIOGRAFÍA

- [1] ZHANG, H. YANG, D. TANG, G. 2006. *Drug Discovery Today*. 11, 749-754.
- [2] RICE- EVANS, C. MILLER, N. PAGANGA, G. 1995. *Free Radical Biology Medicine*. 7, 933-956.
- [3] ARUOMA, O.I. 2003. *Mutation Research* 523–524, 9–20.
- [4] MILLER, E. et al. 2005. *Annals of Internal Medicine*. 142, 37-46.
- [5] JACOB, R. 1995. *Nutrition Research*. 15, 755-771.
- [6] COLLINS, A. HARRINGTON, V. 2002. *Phytochemistry Reviews*. 2, 167–174.
- [7] DIMITRIOS, B. 2006. *Trends in Food Science & Technology*. 17, 505–512.
- [8] DAY, B. 2004. *Drug Discovery Today*. 9, 557-566.
- [9] DROGE, W. 2002. *Physiological Reviews*. 82, 47–95.
- [10] ROBERTS, L.J. FESSEL, J. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2004. 128, 173–186.
- [11] METZLER, D. 2001. *Biochemistry, the Chemical Reactions Of The Living Cells*. Vol. 1 y 2. Elsevier
- [12] STUPPERICH, E. 1993. *FEMS Microbiology Reviews*. 12, 349-366.
- [13] STUBBE, J. VANDER DONK. W. 1995. *Chemistry & Biology*. 2, 793-801
- [14] BANDARAGE, U. K., JANERO, DAVID R. 2001. *Reviews in Medicinal Chemistry*. 1, 57-70.
- [15] BRUNORI, M., FORTE, E. ARESE, M. 2006. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1757, 1144–1154
- [16] GHOFRANI, H.A., OSTERLOH, I.H., GRIMMINGER, F. 2006. *Nature Reviews: Drug Discovery*. 5, 689-702.
- [17] BOKOCH, G. 2002. *Nature immunology*. 3, 340-342
- [18] AALT BAST, HAENEN, R.M.M. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 11, 251–258. (2002)
- [19] DOTAN, Y., LICHTENBERG, D., PINCHUK, I. *Progress in Lipid Research* 43, 200–227 (2004)