# *El estrés oxidativo y su diagnóstico*

# *Una revolución en la medicina preventiva*

Índice

[Introducción 3](#_Toc212217214)

[Radicales libres. Especies reactivas de oxígeno 5](#_Toc212217215)

[¿Cómo se forman las especies reactivas de oxígeno? 5](#_Toc212217216)

[¿Cuáles son los mecanismos antioxidantes del organismo humano? 7](#_Toc212217217)

[¿Qué es el Estrés Oxidativo y cuál es su importancia? 8](#_Toc212217218)

[¿Cuáles son los marcadores del estrés oxidativo? 9](#_Toc212217219)

[¿Qué es un producto antioxidante? 11](#_Toc212217220)

[¿Qué es la Terapia Antioxidante? 12](#_Toc212217221)

[Bibliografía: 14](#_Toc212217222)

# Introducción

La relación que existe entre la concentración de *radicales libres* y el estado de salud de

los seres humanos es un hecho aceptado en la actualidad por la comunidad científico-médica. Vocablos nuevos, tales como ***estrés oxidativo***, ***radicales libres*** y ***anti-oxidante***, son cada vez más comunes y la cantidad de eventos científicos internacionales que se organizan cada año, así como artículos que aparecen tanto en revistas científicas (Fig. 1) como de divulgación popular, indican el interés cada vez más creciente sobre este tema. Esta avalancha informativa ha conducido a la aparición de miles de productos, de origen natural o sintético, que se expenden por lo general como «productos de salud» con el calificativo de “antioxidantes”, con lo cual se quiere significar la capacidad de disminuir la concentración de radicales libres en el organismo humano y, por tanto, mejorar el estado de salud de quien lo consume.



**Figura 1.** Número de artículos científicos entre 1990 y 2015 sobre el tema radicales libres y antioxidantes según la base de datos de perfil biomédico PubMed.

A partir de los años 90 del siglo XX el tema relacionado con los radicales libres y su participación en las patologías humanas ha tenido un gran y sostenido incremento en lo que se refiere al número de publicaciones científicas. Si bien en el periodo entre los años 1990-1998 existió una elevada proporción de trabajos referidos al tema “radicales libres” con una menor proporción en el tema “antioxidantes”, a partir de esta fecha y hasta nuestros días el tema “antioxidantes” ha tenido un despegue considerable. Las razones sobre este comportamiento son variadas pero una de gran incidencia se relaciona con que en el periodo anterior a 1998 se realizaron fundamentalmente investigaciones básicas. Entre los principales hallazgos hasta esta fecha se puede señalar primero la demostración en la fase preclínica y luego en la clínica, de la participación de los radicales libres en diferentes mecanismos fisiopatológicos. En 1997 se establece la racional para el uso de terapias antioxidantes,1 y como se aprecia en la Figura 1 es a partir de este año que despegan los trabajos que buscan demostrar la efectividad de estas terapias en diferentes condiciones clínicas. El “estancamiento” en el número de investigaciones por año que suceden a partir del año 1998 para muchos expertos está estrechamente vinculada a dos factores:

1. Los métodos analíticos que se emplearon en las fases de investigación básica no son fácilmente aplicables a los estudios en humanos
2. El personal que está a cargo directo de la salud humana no domina el significado de las variables de laboratorio referidas al estrés oxidativo. Debido al rápido avance de las investigaciones en este tema estas materias no formaron parte de su preparación básica

Para ilustrar la trascendencia del tema a la vida cotidiana vale la pena mencionar un ejemplo, quizás al que mayor divulgación se le ha dado: **la paradoja francesa**,2 que consiste en la aparente compatibilidad de una dieta elevada en grasas con una reducida incidencia de la ateroesclerosis coronaria, lo cual se atribuye al consumo regular por los franceses de vino tinto o jugo de uvas, productos con un elevado contenido de flavonoides.3 A estos flavonoides y otras sustancias fenólicas que contiene el vino tinto se le atribuyen propiedades antioxidantes4 que reducen la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y con ello disminuyen el riesgo de enfermedades aterogénicas.5,6 Otros ejemplos son el proceso de envejecimiento del organismo humano7 y las correlaciones halladas entre los procesos de iniciación, promoción y progresión del cáncer8-11 con el incremento de la generación de radicales libres y sus metabolitos, lo que ha inducido el consumo de productos antioxidantes como agentes quimiopreventivos.

A pesar de este aumento, tanto de la información científico-técnica, como de divulgación y, más aún, la publicidad comercial sobre los productos antioxidantes para estimular su consumo, el tema del ***estrés oxidativo*** resulta poco conocido por parte de la comunidad médica, por las razones antes mencionadas y otras relativas a la complejidad del tema de que se trata. La presente obra está destinada a introducir, al menos en parte, ese vacío de información. Muy especialmente este material está destinado al personal médico que trabaja en la Atención Primaria de Salud, aunque seguro resultará de utilidad para otras especialidades y profesionales que desarrollan su actividad asistencial, docente y científica en el campo de la salud humana, así como para el público en general, por lo que se ha tratado de utilizar el lengua je más asequible posible, sin abandonar el rigor científico de su presentación.

**La indicación de una terapia antioxidante o pro-oxidante requiere del diagnóstico de estrés oxidativo para hacerla personalizada y poder seguir su eficacia.**

# Radicales libres. Especies reactivas de oxígeno

Un radical libre es una especie química definida, que tiene en su estructura uno o más electrones no pareados, caracterizada por su elevada reactividad y capacidad de formar otros radicales libres por reacciones químicas en cadena.12 A diferencia de las especies químicas que poseen una carga eléctrica (iones), que son generalmente estables en los

medios más comunes, muchos radicales libres son inestables, por lo que tienden a reaccionar muy rápidamente con otros componentes químicos.

Las Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) incluyen a los radicales libres y a moléculas

derivadas del oxígeno de interés biológico con una elevada reactividad, que son capaces de producir radicales libres en el organismo humano.13

Las ERO más comunes y de mayor importancia biológica son las siguientes: ***oxígeno singulete*** (1O2), ***radical hidroxilo*** (HO•), ***radical alcoxilo*** (RO•), ***radical-anión superóxido*** (O2•-), **óxido *nítrico (NO***•***), peróxido de hidrógeno*** (H2O2), ***ácido hipocloroso*** (HOCl) y ***peroxinitrito*** (ONOO−).

Existe otro grupo de radicales libres donde el electrón no pareado tiene como centro a átomos de carbono (C), nitrógeno (N) o azufre (S). En lo adelante y con el objetivo de

simplificar, todas estas especies químicas se referirán como ERO en el presente texto.

# ¿Cómo se forman las especies reactivas de oxígeno?

Existen diferentes procesos endógenos generadores de ERO, tales como la respiración mitocondrial (O2•-), la activación de leucocitos polimorfonucleares (HOCl, 1O2, HO• y

H2O2), el metabolismo del ácido araquidónico (O2•-), las acciones enzimáticas (O2•-, NO• y H2O2) y la catálisis por liberación de hierro y cobre (HO•), entre otros.14 Es decir, el

organismo humano produce ERO que son *necesarias* para el funcionamiento y balance armónico de diversos sistemas, sin las cuales se pueden producir desórdenes fisiológicos o alteraciones del sistema inmune y dar lugar a diversas enfermedades o permitir su evolución y desarrollo hacia diferentes estados patológicos.15

Otras ERO se forman *en exceso* en el organismo humano por la acción de factores exógenos, que constituyen un estrés para el organismo humano. Entre esos factores se

encuentran la contaminación ambiental (atmosférica, acuática y de los suelos), las radiaciones de todo tipo (ultravioleta, gamma, hertziana, etc.), los hábitos tóxicos (tabaco, alcohol y estupefacientes), la alimentación inadecuada, la exposición a sustancias tóxicas (fertilizantes y pesticidas), el metabolismo de algunos fármacos y un elevado estrés físico o psíquico. Algunos de estos factores pueden llegar a controlarse, por ejemplo, la alimentación, los hábitos tóxicos y los ejercicios físicos, pero otros quedan fuera de control de la persona, por ejemplo, la contaminación ambiental y la exposición continua a radiaciones. Es decir, el organismo se encuentra sometido, de una forma continua, a la producción *excesiva* de ERO por la acción de factores externos que no son posibles de controlar por la persona.16

Otra fuente generadora de ERO es la alteración estructural de macromoléculas esenciales

de la célula (ADN, proteínas y lípidos), sobre las cuales se originan reacciones químicas irreversibles para su funcionamiento. Estas reacciones generan derivados (ej. malonilaldehído e hidroperóxidos orgánicos) que propagan el daño oxidativo en el

organismo humano. Aunque aún resulta un tema controvertido, de forma general se acepta que esta tercera vía de producción de ERO es una *consecuencia* de alteraciones genéticas (hereditarias o no) o de desórdenes fisiológicos del organismo como resultado de alguna enfermedad. Sin embargo, otros autores, a partir de algunas evidencias experimentales, consideran lo contrario.17 Es decir, que la *causa* de dichas alteraciones genéticas o desórdenes fisiológicos es la sobreproducción de ERO, bien sea de forma endógena o exógena, lo cual favorece la fragmentación del ADN y la ruptura de la pared celular, con lo cual el tema del ***estrés oxidativo*** debe tener una importancia mayor en la terapia de enfermedades de la que se le ha atribuido hasta el momento.

****

**Figura 2.** Diferentes tipos de estrés constituyen los factores que desencadenan la sobreproducción de ERO (el estrés oxidativo). Las ERO pueden producir la fragmentación de las cadenas de proteínas y del ADN [ruptura del enlace peptídico (REP), ruptura del puente de azufre cisteínico (RPA) y la pérdida de bases], la degradación de carbohidratos (sobre todo de oligo- y poli-sacáridos), la oxidación de lípidos (producción de LDL oxidadas) y la producción de productos avanzados de glicosilación (PAG). Esas reacciones químicas pueden provocar alteraciones del metabolismo, inhibición de la replicación celular y alteraciones genéticas que se relacionan con la fisiopatología de un elevado número de enfermedades. EPOC- enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DRA- distrés respiratorio agudo, VIH- virus de la inmunodeficiencia humana.

# ¿Cuáles son los mecanismos antioxidantes del organismo humano?

Los mecanismos antioxidantes con que cuenta el organismo humano para reducir el exceso de ERO, causado por factores endógenos o exógenos, pueden clasificarse de la forma siguiente:18

**Mecanismo preventivo:** En este mecanismo toman parte diversas proteínas, que poseen núcleos coordinados o con capacidad de enlace de metales, tales como la albúmina, metalotioneína y ceruloplasmina, que poseen un núcleo central de cobre (Cu); y la ferritina, transferrina y mioglobina, que poseen un núcleo central de hierro (Fe). De esta forma se previene la formación de ERO muy dañinas, como por ejemplo, los radicales hidroxilo, a partir de otras moléculas. La deficiencia de alguna de estas proteínas en el organismo o de los metales Cu y Fe, alrededor de los cuales se forman dichos complejos de coordinación, o su alteración estructural por causas genéticas o fisiológicas, deja al organismo sin protección contra la sobreproducción endógena de ERO.

**Mecanismo reparador:** Constituido por enzimas que reparan o eliminan las biomoléculas que han sido dañadas por el ataque de ERO, tales como la glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GR) y metionina-sulfóxido reductasa (MSR). Dichas enzimas actúan como intermediarias en la reparación del daño oxidativo, por el ataque de ERO producidas en exceso. Todo factor del medio que inhiba o modifique su actividad se convierte en una condición que favorece la aparición o el reforzamiento del ***estrés oxidativo***. Ello requiere, por tanto, el conocimiento de la química de las enzimas reparadoras del daño oxidativo. Por sólo mencionar un ejemplo: se ha demostrado que el selenio (Se) actúa como un cofactor de la GR; si el organismo tiene deficiencia de Se, las funciones de la GR se verán inhibidas y se favorece el daño oxidativo.19 Por tanto, la suplementación con Se en esos casos debe constituir una alternativa terapéutica para disminuir el daño oxidativo y la progresión de la enfermedad.

**Mecanismo secuestrador:** Consiste en la eliminación del exceso de ERO formadas en el organismo, lo cual puede lograrse por la acción de enzimas tales como la superóxido dismutasa (SOD), GPx, catalasa y otras metaloenzimas o la presencia de entidades químicas con capacidad secuestradora de radicales libres, tales como los ácidos grasos poli-insaturados, úrico y ascórbico (vitamina C), los tocoferoles (vitamina E), la bilirrubina, los carotenoides y flavonoides.20

Los mecanismos de defensa antioxidantes descritos con anterioridad pueden ser insuficientes cuando tiene lugar un desbalance muy pronunciado a favor de la generación excesiva de ERO u ocurre un debilitamiento de los sistemas antioxidantes endógenos. Por lo tanto, resulta imprescindible tener en cuenta siempre una, alguna o la totalidad de las alternativas siguientes:

* Eliminar hábitos tóxicos tales como el consumo de alcohol y tabaco
* Incrementar el consumo de hortalizas, vegetales y frutas
* Disminuir el consumo de alimentos fritos
* Suplementar la dieta con productos antioxidantes de probada eficacia e inocuidad

# ¿Qué es el Estrés Oxidativo y cuál es su importancia?

El ambiente oxidativo del organismo humano, es decir, la producción endógena de ERO sin sobrepasar ciertos límites, resulta esencial para la regulación metabólica, la producción de energía, la activación o inactivación de biomoléculas, la transducción de señales, el recambio celular y el control del tono vascular, entre otros. Si este balance entre los sistemas oxidantes (generadores de ERO) y los antioxidantes (preventivo, secuestrador y reparador) se desequilibra a favor de los primeros, por la producción excesiva de ERO, el debilitamiento de los sistemas antioxidantes o por ambas causas, se estará en presencia de lo que se conoce como ***estrés oxidativo*** (Fig. 3).21



**Figura 3.** Esquema del balance reducción-oxidación (redox) del organismo humano donde se pueden apreciar las vías de formación de las diferentes Especies Reactivas de Oxígeno (ERO), las cuales están reguladas por diversos procesos enzimáticos que regulan los mecanismos endógenos de defensa antioxidante. La ruptura de este ambiente redox a favor de la sobre-producción de ERO es lo que se conoce como estrés oxidativo.

El exceso de ERO promueve el ataque de estas sobre las células (lípidos, proteínas y ADN), lo que da lugar al inicio de una serie de reacciones químicas que pueden conducir a la aparición de severos desórdenes fisiopatológicos y la agudización de la enfermedad o incluso alterar el desempeño físico o psíquico de una persona supuestamente sana. No obstante, ciertos autores consideran que esto ocurre exactamente al revés; es decir, que el estrés oxidativo conduce a la aparición de la enfermedad y es la causa de las alteraciones que se observan después en los sistemas biológicos.22

En la actualidad se han estudiado casi 100 enfermedades en las que existen evidencias experimentales sobre la incidencia del desbalance del estado oxidativo en su surgimiento y desarrollo;23 entre ellas: cardiovasculares, neurológicas, endocrinas, respiratorias, inmunológicas, gastrointestinales y oncológicas. No obstante, la mayoría de los autores de publicaciones científicas relacionadas con este tema, tanto de los que están a favor como de los que están en contra de la terapia antioxidante, coinciden en que es necesario un mayor número de ensayos clínicos controlados, por períodos de tiempo prolongados y con una cantidad de sujetos suficientes, que hagan válida la teoría de la terapia antioxidante.24 Una de las deficiencias más grandes de los ensayos clínicos con antioxidantes realizados hasta el momento ha sido el no contar con métodos de diagnóstico apropiados para seguir indicadores del ambiente redox.

Las evidencias experimentales, tanto *in vitro* como *in vivo*, permiten asegurar que una célula atacada por ERO puede:

* **alterar** su código genético por modificación de la estructura espacial de la molécula de ADN o la modificación de pares de bases,
* **reprimir** la expresión de genes mediante la inhibición o activación de factores transcripcionales,
* **perder** su integridad por ruptura de la pared celular causada por la oxidación lipídica,
* **modificar** sus funciones por la acumulación de lipoproteínas oxidadas de baja densidad (LDL) oxidadas,
* **activar o inactivar** enzimas esenciales para el funcionamiento de la célula.

Estos procesos de degradación celular pueden conducir a la pérdida parcial o total de funciones fisiológicas del organismo humano. Una de las obras más abarcadoras sobre este tema25 muestra resultados que corroboran la asociación entre el estrés oxidativo y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

# ¿Cuáles son los marcadores del estrés oxidativo?

Una de las deficiencias que con mayor frecuencia se le han señalado a los estudios clínicos con productos antioxidantes es la inadecuada selección de los marcadores del estrés oxidativo en fluidos biológicos (plasma, sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y otros). Dichos estudios, realizados entre las décadas del 70 y 80, consideraron la medición de la concentración del propio producto antioxidante en el fluido biológico, lo cual no ofrece información alguna sobre la intensidad del estrés oxidativo. A partir de finales de la década del 80 se empieza a introducir en la medición del estrés oxidativo un grupo de marcadores químicos o biomarcadores que, de manera directa o indirecta, brindan información sobre la concentración de diferentes tipos de ERO en el organismo humano. Incluso se ha llegado a sugerir la existencia de marcadores específicos para determinadas enfermedades.

El uso de biomarcadores de estrés oxidativo surge debido al descubrimiento del incremento de este evento en condiciones patológicas. Estos tienen como objetivo desarrollar nuevas estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas para impedir o demorar la aparición de complicaciones tales como la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, entre otras.

Los biomarcadores ofrecen información sobre tres niveles progresivos de la enfermedad:

* Como parámetros medibles de daño a biomoléculas tales como lípidos y proteínas;
* Como marcadores funcionales, por ejemplo, de la función cognitiva;
* Como parámetros relacionados a una enfermedad específica.

Otros de los objetivos que se persiguen en el desarrollo de un biomarcador son ayudar en el diagnóstico pre-sintomático y sintomático de las enfermedades y ofrecer parámetros que permitan demostrar la eficacia clínica de un nuevo tratamiento. La utilidad del biomarcador de daño oxidativo ideal radica en su capacidad de proveer indicaciones tempranas de la enfermedad y su progresión. Un biomarcador del estrés oxidativo aceptable debe ser una entidad química que tenga algunas, o preferiblemente todas, de las características siguientes.26

* Resultado de un daño oxidativo severo que pueda relacionarse, de manera inobjetable, con la aparición y progresión de la enfermedad.
* Accesible en un tejido diana o sustituto válido, que refleje la modificación oxidativa en ese tejido, de forma cuantitativa.
* Específico para las ERO bajo estudio y libre ser confundida con factores derivados de la ingestión de alimentos o suplementos nutricionales.
* Tener una concentración adecuada para que sea detectable con las técnicas disponibles de análisis químico de manera específica, sensible y reproducible.
* Dispersión baja de los valores de concentración; preferiblemente que la variación intra-muestras en el tiempo sea menor que la variación inter-sujetos.
* Estable, no susceptible a la inducción de artefactos o pérdidas durante el manejo, procesamiento, análisis y almacenamiento de las muestras.

Debido a la complejidad de las enfermedades asociadas al estrés oxidativo, es muy improbable que un solo marcador de este sustituya los resultados de un diagnóstico clínico. Por esta razón, el desarrollo de biomarcadores es esencial para la mejor comprensión de la enfermedad, un diagnóstico o pronóstico más acertado y para el desarrollo de futuros medicamentos, alimentos funcionales o suplementos (Fig. 4).

“**Los ensayos clínicos con antioxidantes han tratado de medir la eficacia en función de los puntos finales de la observación clínica. Sin embargo, muy pocos ensayos han monitorizado los marcadores de la oxidación. Los ensayos clínicos futuros con antioxidantes deben monitorizar los marcadores del estrés oxidativo en pacientes con niveles altos de estrés oxidativo. Estos marcadores deben ser monitoreados para mostrar el efecto directo del antioxidante objeto del estudio clínico sobre el estado redox del paciente”27**



**Figura 4.** Resumen de alguno de los principales marcadores de estrés oxidativo.

# ¿Qué es un producto antioxidante?

El producto antioxidante es aquel que **previene** la formación de ERO en cantidades perjudiciales para el organismo humano, **estimula** los mecanismos de reparación endógenos al daño causado por el ataque de ERO o **suministra** entidades químicas que

aumentan la capacidad endógena de secuestro de radicales libres formados en exceso en el organismo. La ingestión de frutas y vegetales frescos en la dieta diaria es una de las

mejores formas de **prevenir** la generación excesiva de ERO,28 por lo que se debe considerar la existencia de una dieta balanceada como el primer paso en el camino de

lograr un satisfactorio estado de salud. Sin embargo, la continua e incrementada presencia de factores de riesgos ambientales, incluidos los períodos prolongados de estrés psíquico y físico, hacen recomendable el consumo de productos antioxidantes que, al menos, cumplan alguna de las funciones descritas con anterioridad.

El mejor producto antioxidante será aquel capaz de **prevenir** la generación de ERO en

exceso, **estimular** los mecanismos de reparación de tejidos dañados por el ataque de ERO y **aumentar** la capacidad antioxidante del organismo humano por el **suministro** de

componentes capaces de eliminar el exceso de ERO en el organismo.29

# ¿Qué es la terapia antioxidante?

El tema de la terapia antioxidante es muy controvertido dentro de la comunidad científica y médica. La mayoría relaciona este término con la administración de formulaciones que

contengan productos antioxidantes, sea esta de forma única o complementaria, en la terapia de una enfermedad específica. De hecho se acepta que, por lo tanto, existe alguna relación entre la progresión o etiología de la enfermedad y la presencia del estrés oxidativo en alguna de sus formas. Sin embargo, en la mayoría de los protocolos de ensayos clínicos que se realizan bajo el término “terapia antioxidante” no se tiene en cuenta o desconocen las características de la variabilidad del estrés oxidativo inter-paciente. No obstante todas las evidencias de la literatura científica sobre la relación entre estrés oxidativo y la progresión de enfermedades, sobre todo crónicas, la administración de productos antioxidantes a los pacientes se considera, de forma muy frecuente, como suplementaria o de segunda importancia en la metodología terapéutica. Uno de los factores que puede contribuir a ello es el ambiente regulatorio actual, donde los antioxidantes no se consideran medicamentos, sino *suplementos nutricionales* o *productos naturales para la salud*, ya que el estrés oxidativo no se considera una categoría terapéutica.

Según lo descrito con anterioridad, el estrés oxidativo es una alteración del balance reducción-oxidación (redox) a favor de la sobre-producción de ERO; pero ¿De cuál o

cuáles ERO se trata? ¿Cuál o cuáles de los mecanismos antioxidantes endógenos no está cumpliendo sus funciones? Finalmente, ¿Cuál sería el mejor antioxidante, según las respuestas a las preguntas anteriores? Es decir, no basta con diagnosticar la existencia de

estrés oxidativo, según los marcadores químicos antes descritos, sino de hacer “un traje a la medida del paciente”, lo cual añade una dificultad insalvable a la hora de diseñar el protocolo de ensayo clínico, según las normativas de las agencias regulatorias. Todos los

reportes publicados sobre ensayos clínicos bajo el término “terapia antioxidante” han sido hechos bajo esas normativas, lo cual les imparte un sesgo que, desde su concepción, limita el alcance de sus resultados, lo cual se discute a continuación. 30

Las primeras evidencias de la relación entre estrés oxidativo y los factores de riesgo se

divulgaron para el sistema cardiovascular. Sin embargo, más de 25 años después de dicho

estudio epidemiológico (*la paradoja francesa*) aún se afirma: “Las evidencias de los estudios observacionales sugieren que la administración de antioxidantes puede disminuir el riesgo de de enfermedades cardiovasculares. Pero las limitaciones de esos estudios implican que aún se deben ver esos resultados como observaciones preliminares de efectos que necesitan estudios ulteriores en ensayos controlados aleatorizados”.31

Una revisión reciente de la terapia antioxidante en el Sistema Nervioso Central (SNC)32

puede ilustrar, a modo de ejemplo, lo expresado con anterioridad y se puede resumir en los aspectos siguientes:

1. El daño cerebral en el SNC se produce, en lo fundamental, por el ataque del O2•- y el NO•.
2. Los resultados, tanto en la prevención del infarto cerebral como en la recuperación del daño post-infarto, mediante la suplementación con vitaminas C o E, β-caroteno, N-acetilcisteína, ubiquinona (Coenzima Q10) y ácido lipoico fueron contradictorios y no permitieron arribar a conclusiones. Un dato interesante es que se recomendó aplicar estos tratamientos donde el estrés oxidativo fuera leve. Se recomendaron nuevos ensayos clínicos a partir de las experiencias de dichos resultados.
3. El único producto antioxidante que mostró efectos significativos notables, tanto comoneuroprotector (profiláctico) como en la mejoría del paciente post-infarto (administración dentro de las 24 horas posteriores al infarto durante un mes) fue el Ebselen (sal orgánica de selenio con actividad mimética de la GPx).

Como conclusión: los antioxidantes deben administrarse de acuerdo con el origen fisiológico del estrés oxidativo, el lugar de generación de ERO, así como el tipo de ERO

involucrado en el daño oxidativo y la severidad de dicho daño. Como recomendación:

utilizar en la terapia del daño al SNC un *cocktail* de antioxidantes, con una probabilidad

alta de efectos sinérgicos y el diseño de nuevos antioxidantes sintéticos, a partir del estudio de las bases moleculares en la relación entre estrés oxidativo y las bases fisiológicas del daño cerebral.

Es importante destacar que el arsenal de la terapia antioxidante no incluye solo sustancias antioxidantes, involucra además agentes no clásicos como los quelantes de metales (ej. Sueros de EDTA, Desferrosamina, entro otros), agentes oxidantes cuyo mecanismo se basa en la estimulación de mecanismos antioxidantes endógenos (ozonoterapia,33,34 radiaciones UV, entre otros), procedimientos que generan pequeños estímulos oxidantes (ej. Práctica de ejercicios físicos). Este hecho enfatiza la necesidad de un diagnóstico preciso del ambiente redox, la toma de medidas personalizadas y el seguimiento del sujeto.

Quizás, la mayor controversia actual de la terapia antioxidante se encuentra en el tratamiento del cáncer. Mientras unos reclaman que la terapia antioxidante se debe evitar

durante la quimio- y la radio-terapia, lo cual puede reducir la eficacia de la terapia antitumoral,35 otros dicen todo lo contrario y recomiendan el uso de antioxidantes,36 tanto en la quimioprevención del cáncer, como en la reducción de los efectos secundarios de la quimio- y radio-terapia y en la potenciación del efecto de la terapia del cáncer con los métodos convencionales. Un reporte reciente de un equipo de investigadores de la Universidad “Thomas Jefferson”, EE.UU., concluye, de forma acertada, que: “Los antioxidante se usan de forma rutinaria para atenuar la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos y la radioterapia, mientras preservan la eficacia de dicha terapia. Esto fundamenta el argumento que la suplementación con antioxidantes naturales puede ser combinada, de forma segura, con la quimio- y radio-terapias. No obstante, se reconoce que se deben diseñar ensayos clínicos controlados y aleatorizados para determinar la dosis óptima y el tiempo de administración de antioxidantes durante la quimio- y radioterapias”.37

Cualquier terapia o procedimiento que intente modificar el ambiente redox deberá ser acompañado de un diagnóstico del sistema redox.38

## Bibliografía:

1. Maxwell S. RJ. Anti-oxidant therapy: does it have a role in the treatment of human disease? Exp Opin Invest Drugs 1997; 6(3):211-236.
2. Renaud S, De Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. Lancet 1992; 339: 1523-1526.
3. Demrow HS, Slane PR, Folts JD. Administration of wine and grape juice inhibits *in vivo* platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. Circulation 1995; 91: 1182-1188.
4. Lotito SB, Frei B. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? Free Radic Biol Med 2006; 41: 1727-1746.
5. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low density lipoproteins by phenolic substances in red wine. Lancet 1993; 341: 454-457.
6. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine and meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. Am J Clin Nutr 1995; 61: 549-554.
7. Cutler RG. Antioxidants and aging. Am J Clin Nutr 1991; 53: 373S-379S.
8. Pitot HC, Dragan YP. Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. FASEB J 1991; 5: 2280-2286.
9. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. Crit Rev Toxicol 1993; 23: 21-48.
10. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. Free Radic Res 1996; 25: 57-94.
11. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. Arch Intern Med 1995; 155: 381-386.
12. Elejalde Guerra JI. Oxidative stress, diseases and antioxidant treatment. An Med Interna (Madrid) 2001; 18:50-59.
13. Mohanakumar KP, Thomas B. Nitric oxide: an antioxidant and neuroprotector. Ann NY Acad Sci 2002; 962:389-401.
14. Barry EM, Kohen R. Is the biological antioxidant system integrated and regulated? Exptl Physiol 1997; 82:291-295.
15. Cross JV, Templeton DJ. Regulation of signal transduction through protein cysteine oxidation. Antiox & Redox Signal 2006; 8:1819-1827.
16. Beck MA. Nutritional-induced oxidative stress. Effect on viral disease. Am J Clin Nutr 2000; 72:1082-1086.
17. Whitton PS. Inflammation as a causative factor in the etiology of Parkinson´s disease. Br J Pharmacol 2007; 150:963-976.
18. Cadenas E, Packer L (eds). Handbook of Antioxidants. M. Dekker Inc, N. York, USA, 1996.
19. Combs CF, Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. Pharmacol Ther 1998; 79:179-192.
20. Bray T, Scoene N (eds). Models and methods in cell signalling and gene expression. Application to oxidative stress research. OICA Interntl, London, 2000.
21. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Exptl Physiol 1997; 82:291-295.
22. Juranek I, Bezek S. Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species-cause or consequence of tissue injury? Gen Physiol Biophys 2005; 24:263-278.
23. Agudo A, Cabrera L, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Berenguer T, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Jakszyn P, Larranaga N, Martinez C, Navarro C, Quiros JR, Sanchez MJ, Tormo MJ, Gonzalez CA. Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). Am J Clin Nutr 2007; 85: 1634-1642.
24. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. Lancet 2003; 361:2017-2023.
25. Cutter RC, Rodríguez H (*Eds*). Critical reviews of oxidative stress and aging. World Scientific, London, Vols I & II, 1 523 pp, 2002.
26. Polidori MC, Stahl W, Eichler O, Niestroj I, Sies H. Profiles of antioxidants in human plasma. Free Radic Biol Med 2001; 30:456-462.
27. Shishehbor MH, Hazen SL. Antioxidant studies need a change of direction. Clev J Clin Med 2004; 71:285-288.
28. Gey KF. Free radicals in the environment, medicine and toxicology. (Eds. B. Cody, E. Middleton & J.B. Harborne) A.R. Liss, New York, pp. 15-24, 1994.
29. Gregorio Martínez Sánchez. Especies Reactivas del Oxígeno y Balance Redox, Parte I: Aspectos Básicos y Principales Especies Reactivas del Oxígeno. Revisión. [Reactive Oxygen Species and Redox Balance. Part. I Basic Aspect] ***Rev Cubana Farm* v.39 n.3 sep-dic 2005.**
30. Alberto Núñez Sellés, Gabino Garrido Garrido, René Delgado Hernández, Gregorio Martínez Sánchez, Gilbero Pardo Andreu, Dagmar García Rivera, Patrícia Hernández Casaña, Idania Rodeiro Guerra, Mariela Guevara García, Alina Alvarez Leon, Beatriz Garrido Suarez, Raymundo Miranda Leyva. El Reto de La Terapia Antioxidante. (2008) Editorial Científico Técnica, La Habana, Cuba ISBN 978-959-05-0525-6.
31. Hasnian BJ, Mooradian AD. Recent trials of antioxidant therapy: What should we be telling our patients? Clev Clin J Med 2004; 71:327-334.
32. Gilgun-Sherki Y, Rozenbaum Z, Relamed E, Offen D. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state. Pharmacol Rev 2002; 54:271-284.
33. L. Re, MN Mawsouf, S Menéndez, OS León, G M Sánchez, F Hernández. Clinical and Basic Evidence of Ozone Therapeutic Potential. *International Journal of Ozone Therapy* 6:117-120, 2007.
34. Lamberto Re, G Malcangi; A Mercanti, V Labate, Gregorio Martínez-Sánchez. Ozone therapy: a clinical study on the pain management.  *Free Radical Research*, July 2008; 42(S1): P5-22.
35. D`Andrea GM. Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. Cancer J Clin 2005; 55:319-321.
36. Prasad KN, Cole WC. Antioxidants in chemotherapy. J Clin Oncol 2006; 24: 8-9.
37. University “Thomas Jefferson” “Antioxidant supplementation in cancer: Potential interaction with conventional chemotherapy and radiation therapy”. Report, July 2006, 9 pp.
38. Gregorio Martínez-Sánchez, Lamberto Re. Clinical diagnostic of redox balance an up-date. *Free Radical Research*, July 2008; 42(S1): S2-2.

Para ampliar sobre el efecto de las radiaciones solares sobre la salud o el efecto del ejercicio físico consulte:

1. Gregorio Martínez-Sánchez."**Sol y Salud. El ABC de la Fotoprotección**¨”. (2012). ISBN 978-3-8473-6187-9. Editorial Académica Española. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH& Co. KG
2. Gregorio Martínez-Sánchez."**En Movimiento. Ejercicios Físicos para Todos**”. (2012). ISBN 978-3-8473-6306-4. Editorial Académica Española. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH& Co. KG
3. Gregorio Martínez Sánchez, Eduardo Candelario Jalil, Isabel García García, Olga Sonia León Fernández, Tania Bilbao Reboredo, Luis Ledesma Rivero. **Ambiente Antioxidante/Pro-oxidante. Su impacto medico**. Ed Aracne. ISBN 978-88-548-4636-4, 2012, pp 680. http://www.aracneeditrice.it/aracneweb/index.php/pubblicazione.html?item=9788854846364