

## RADICALES LIBRES Y ANTIOXIDANTES

*Dr. Juan José Navarro Bustillo\**

Los radicales libres y sus antagonistas los antioxidantes son un tema de actualidad en medicina. Los radicales libres se han ligado a la mayoría de las enfermedades crónicas degenerativas que prevalecen en los países desarrollados. Los antioxidantes, que se encuentran en varios alimentos, como factor protector frente a la injuria por parte de los radicales libres han adquirido gran protagonismo en el área de nutrición dando una razón más de la importancia de una dieta saludable. Ahora que ya comprendemos el papel de los radicales en la etiología de las enfermedades crónicas no transmisibles (Obesidad, Diabetes, Hipertensión, Hiperlipidemias, Cáncer, Desnutrición, Enfermedades Cardiovasculares, Enfermedades Cerebrovasculares) es importante que el médico tenga, esta razón como un argumento más para señalar a sus pacientes las ventajas de una dieta saludable.

### Radicales libres

Los radicales libres se definen como moléculas que tienen electrones sin aparear en su órbita externa. Generalmente estas moléculas son inestables y muy reactivas. La reactividad de estas moléculas se basa en las llamadas reacciones Redox (reducción-oxidación) donde la molécula con el electrón sin aparear toma un electrón de otra molécula reduciéndose ella misma y oxidante el otro compuesto. Los más comunes son las llamadas especies reactivas de oxígeno (ROS). El oxígeno es un elemento con 6 electrones en su orbital externo pero como en la naturaleza se encuentra en una molécula O<sub>2</sub> se ocupan 4 electrones para reducir completamente el O<sub>2</sub> y que este pierda su reactividad.

Empieza con el O<sub>2</sub> que hacemos su primera reducción convirtiéndose en O<sub>2</sub><sup>-</sup> (superóxido) luego realiza su segunda reducción convirtiéndose en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peróxido de hidrógeno). El peróxido de hidrógeno no es propiamente un radical libre pero es ávidamente receptivo para dos electrones más, lo que hace un oxidante citotóxico. Algunas enzimas con núcleos metálicos son capaces de romper el enlace O-O. Un fragmento se reduce a H<sub>2</sub>O y el otro se convierte HO- (Radical hidroxilo), uno de los oxidantes más potentes conocidos, capaz de iniciar la peroxidación lipídica romper enlaces de ADN y oxidar casi cualquier molécula orgánica existente. Aquí se muestra la secuencia de formación de los radicales libres. Existen otros radicales libres aparte de los ROS, entre estos las especies reactivas de nitrógeno como ser el óxido nítrico y el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) también existen las llamadas especies reactivas no radicales,

1.  $O_2 + e^- = O_2^-$
2.  $O_2 + e^- = H_2O_2$
3.  $H_2O_2 + e^- = HO^- + HO^-$   
 $HO^- + e^- = H_2O$

entre estas encontramos el ácido hipocloroso (HOCl), el ácido hipobromoso (HOBr) y el peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>).

### El rol de los radicales libres

Los radicales libres puede que tengan un papel importante en la aparición de la vida y la evaluación ya que tienen muchos efectos benéficos.

Por ejemplo los radicales de oxígeno tienen papeles críticos en la traducción de señales, transcripción de genes y la regulación de la actividad de guanilato ciclasa en las células. También el óxido nítrico es de las moléculas de señalización más diseminadas en el cuerpo teniendo papeles en la relajación y proliferación del endotelio vascular, adhesión leucocitaria, agregación plaquetaria angiogénesis, trombosis, tono vascular y hemodinámica.

Pero también los radicales libres causan oxidación de biomoléculas que resultan en injuria celular y se ha ligado a la etiología de la mayoría de las enfermedades crónicas degenerativas. Así que hay dos facetas de los radicales libres en la biología en que sirven como moléculas de señalización y regulación a niveles fisiológicos bajos y como dañinos oxidantes citotóxicos a niveles más elevados.

### Producción de Radicales Libres

Los radicales libres son un subproducto de múltiples reacciones celulares. La parte de ellos se produce en lo que el metabolismo aeróbico especialmente en lo que es la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial. Otras reacciones que también producen radicales libres son:

1. La oxidación de los compuestos NADPH, NADH, FADH
2. La oxidación de las xantinas por la xantina oxidasa
3. La autooxidación de las monoaminas (dopamina, adrenalina, noradrenalina)
4. la reducción de  $O_2$  por citocromo p-450
5. A nivel lisosomal en los leucocitos polimorfonucleares

### Estrés Oxidativo; manteniendo el balance

El cuerpo tiene mecanismo de producción y de eliminación de los radicales libres y existentes un balance entre ambos que permita se mantengan niveles bajos de estos compuestos reactivos.

Cuando existe un desbalance de estos mecanismos que lleve a un aumento de la producción de radicales libres el cuerpo entra en un estado que se llama estrés oxidativo donde hay injuria celular por el aumento del estado de oxidación de moléculas orgánicas.

El cuerpo se protege de la oxidación de (os radicales libres de varios sistemas de barrera. El primero es de citocromo oxidasa, enzima muy importante ya que es la que se encarga de eliminar hasta el 90% de los radicales que se producen; es muy eficiente ya que es capaz de dar cuatro electrones en una sola reacción al  $O_2$  reduciendo de inmediato a dos moléculas de  $H_2O$ . Otros sistemas protectores son las enzimas glutatión, peroxidasa, superóxido dismutasa que son una variedad de enzimas con centros metálicos (Zinc, cobre, manganeso) capaces de inactivar al superóxido y las catalasas. La última barrera frente a los radicales libres la dan moléculas exógenas que se pueden obtener a través de la dieta; los llamamos antioxidantes. Un antioxidante es una molécula que aun en niveles bajos al estar con un sustrato oxidable, va a evitar que este sea oxidado por los radicales interfiriendo en la reacción tomando el papel sustrato y oxidándose pero generando productos no reactivos. Se han encontrado varios antioxidantes entre estos se encuentran:

1. Vitamina E: los tocoferoles impiden oxidación de lípidos y regulan la alza varias enzimas antioxidantes como ser la catalasa hepática y la glutatión peroxidasa.
2. Vitamina C: la 8 hidroxideoxiguanina es un compuesto altamente antioxidante que se encuentra disminuido en animales de laboratorio expuestos a radiación y que su deficiencia se ha relacionado con la aparición de carcinoma hepatocelular.

## HONDURAS PEDIÁTRICA

3. Vitamina A:
4. Minerales: Como el zinc, cobre y manganeso.
5. Fotoquímicos: como ser los flavonoides y las catequinas.
6. Aminoácidos: Arginina, glicina, histidina y taurina.

Estos son los factores protectores pero también el problema puede radicar en que hallan estímulos que aumenten que aumenten la producción de los radicales libres, entre estos están:

1. Radiación
2. Fármacos: especialmente los antineoplásicos
3. Dieta inadecuada: El exceso de consumo de grasas, carbohidratos y proteína estimula la vía aerobia metabólica, la mayor producción de radicales libres, por esto una dieta de alto contenido calórico aumenta el estrés oxidativo.
4. Infecciones: Activan el sistema inmune y aumentan la producción de estos compuestos.
5. Actividad física excesiva: esto estimula mucho la vía aerobia que incrementa entonces la producción de radicales libres.

La exposición prolongada a los radicales libres, aunque sea a concentraciones bajas, puede resultar en daño a moléculas biológicas, mutación injuria celular y enfermedad. Así que aunque el oxígeno molecular es esencial para la vida aeróbica este puede ser tóxico bajo ciertas condiciones. Este fenómeno se le llama la paradoja del oxígeno.

### **Radicales libres en la patogénesis de las enfermedades crónicas**

Se ha ligado a los radicales en un sin fin de patologías como ser: artritis, vasculitis, glomerulonefritis,

LES, SDRA, enfermedades, cardiaca isquémica, isquemia intestinal, hemocromatosis, enfisema, hipertensión, preeclampsia, Parkinson, Alzheimer, distrofia muscular, úlceras gástricas y enfermedades relacionadas al alcoholismo y tabaquismo. Se ha observado en estudios en bacterias que el aumento de los radicales libres tiene efectos de regulación a la alza en un gran número de enzimas. En lo que es la etiología del cáncer se ha observado que las células tumorales tienen niveles bajos de superóxido dismutasa.

En la patogenia de la aterosclerosis se sabe que los radicales libres al oxidar lípidos promueven la formación del ateroma ya que el LDL oxidado tiende a tener mayor adherencia al endotelio vascular y tener propiedades quimiotácticas que activan una respuesta inflamatoria. Además del efecto de propagación en cadena en el que un lípido oxidado es capaz de seguir oxidando otros lípidos con los que entra en contacto. En el Kwashiorkor los radicales se proponen como una segunda teoría de la explicación del edema, ya que algunos aminoácidos tienen propiedades antioxidantes; al haber disminución de las proteínas se pierde esta protección, aumenta el estrés oxidativo y los radicales reaccionan con la capa fosfolipídica de la membrana celular dañándola, aumentando su permeabilidad y permitiendo la formación del edema. Estos son algunos de los mecanismos planteados para la participación de los radicales en la etiología de las enfermedades. Todos todavía no se comprenden, pero lo que se puede concluir de los que se conocen hasta el momento es: el gran rol de los radicales de la etiología de las enfermedades crónicas y la importancia de una dieta adecuada con suficiente aporte de antioxidantes para la prevención de estas.

## Bibliografía

Hailui R. Health Benefits of Fruits and Vegetables are from Additive and Synergistic Combinations of Phytochemicals, AM J Clin. Nut.2003; 78 (suppl): 5175-5205.

Ness A. Powles J.W. Fruits and Vegetables and Cardiovascular

Disease: a Review Int. J. Epidemiol. 1997; 26: 1-13.

Ou B. Huang D. Hampseh - Woodill, M. Flanagan J. Deemer E. Analysis of Antioxidants of Common Vegetables Employing Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) and Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) Assays Comparative Study. J. Agric Food Chem. 2002; 50:3122-3125.

Kuhnau J. T. Flavonoids. A class of Semi-Essential Food Components Their Role in Human Nutrition: World Review Nutrition Dieted.

*"La victoria tiene un centenar de padres, pero la derrota es huérfana"*

*Jonh Kennedy (Presidente Norteamericano)*