

Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades

Oxidative Stress: Genetics, Diet and Development of Diseases

Tania Rodríguez Graña¹, Marisol Peña González², Niurka Gómez Trujillo³, Yalina Santisteban Lozano⁴, Madelaine Hernández Tamayo⁵.

1. Especialista de Primer Grado en Bioquímica Clínica y en Medicina General Integral. Asistente. Investigador Agregado. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

2. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Bioquímica Clínica y en Medicina General Integral. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas Holguín. Holguín. Cuba.

3. Especialista de Primer Grado en Bioquímica Clínica y en Medicina General Integral. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

4. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica y en Medicina General Integral. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

5. Licenciada en Enfermería. Especialista de Primer Grado en Bioquímica Clínica. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Los radicales libres y el estrés oxidativo están involucrados en la etiopatogenia de diversas enfermedades. Ninguno de los llamados biomarcadores del estrés oxidativo consigue de forma aislada una valoración precisa y definitiva del mismo. La recomendación de un estilo de vida sano con ejercicio regular y una dieta basada en productos ricos en antioxidantes parece eficaz para prolongar la supervivencia y reducir ciertas enfermedades. 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 exitosos. En esta revisión

se trató la relación del estrés oxidativo con el envejecimiento, la enfermedad cardiovascular y neurodegenerativa, además de la terapia antioxidante y la dieta.

Palabras clave: antioxidante, radical libre, biomarcadores, estrés oxidativo.

ABSTRACT

The free radicals and the oxidative stress are involved in the pathogenesis of diverse diseases. None of the called biomarkers of the oxidative stress achieve in an isolated way a precise and definitive valuation of this disease. The recommendation of a healthy lifestyle with regular exercise and a diet based on rich products in antioxidant seems effective to prolong the survival and to reduce certain diseases. There are contradictory findings in the literature regarding the antioxidant treatments. Further studies are necessary to define the diseases, the timing and the type of the intervention as well as the patient's profile, the antioxidant treatments and their appropriate doses for a successful result. In this revision, the relationship between oxidative stress with aging, cardiovascular disease and neurodegenerative disease and antioxidative therapy was explained.

Keywords: antioxidant, free radical, biomarkers, oxidative stress.

INTRODUCCIÓN

En bioquímica se considera oxidación a todo proceso en el que ocurre pérdida de electrones, captación de oxígeno o una cesión de hidrógeno (deshidrogenación) y reducción a aquel otro en el cual se captan electrones o se pierden oxígenos. Todo proceso de oxidación va siempre acompañado de otro de reducción. Son reacciones de óxido-reducción o reacciones redox entre pares conjugados.

En la naturaleza casi todo es oxidado por el oxígeno: las grasas se vuelven rancias, la goma pierde elasticidad, el papel amarillea, etcétera. Además, estas reacciones de óxido-reducción son muy importantes en bioquímica, puesto que los seres vivos obtienen la mayor parte de su energía libre a partir de ellas: en la fotosíntesis la energía solar impulsa la reducción del CO₂ y la oxidación del H₂O formando carbohidratos y O₂. En el metabolismo aeróbico, realizado por los eucariotas y muchos procariotas, tiene lugar un proceso inverso a la fotosíntesis, que permite almacenar la

energía libre producida en la oxidación de los carbohidratos y de otros compuestos orgánicos, en forma de ATP ¹.

Este oxígeno que es imprescindible para la vida, puede ser también fuente de enfermedad a través de una producción incontrolada de radicales libres de oxígeno (especie química que tiene en su estructura uno o más electrones no apareados, caracterizada por su elevada reactividad-RL-) que dañan las macromoléculas (lípidos, proteínas, hidratos de carbono y ácidos nucleicos) ².

Un exceso de RL rompen el equilibrio produciendo el llamado estrés oxidativo EO, dando lugar al inicio de una serie de reacciones químicas que pueden conducir a la aparición de graves desórdenes fisiológicos 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 EO conduce a la aparición de la enfermedad y es la causa de las alteraciones que se observan después en sistemas biológicos^{3,4}.

La relación que existe entre la concentración de RL y el estado de salud de los seres humanos es un hecho aceptado en la actualidad por la comunidad científico-médica. Vocablos tales como EO, actividad prooxidante y producto antioxidante, son cada vez más comunes e indican el interés cada vez más creciente sobre este tema. Una avalancha informativa ha aumentado desde los inicios de los primeros estudios hasta ahora.

PubMed es un servicio de US National Library of Medicine que incluye más de 16 millones de citas de Medline y otras revistas de Ciencias de la vida y artículos biomédicos desde antes de los años 1950. De las citas de PubMed y Highwire del año 2010 al 2015 se encontraron 85,467 artículos sobre el estrés oxidativo, de estos asociados a patologías se encontraron relacionados con cáncer 26,412 resultados, ataxia espinocerebelosa 250 resultados, cardiopatías 100 resultados, envejecimiento 16,518 y estrés en edades pediátricas 3,858. Observándose un aumento de su estudio en los años 2012 y 2013 para luego mantenerse constante.

A pesar de este aumento, tanto de la información científico-técnica como de divulgación y la publicidad comercial sobre los productos antioxidantes para estimular su consumo, sobre todo en los países más desarrollados, el tema del EO resulta aún poco conocido por una gran parte de la comunidad médica. En Cuba, solo se encontraron 116 publicaciones y en la provincia Holguín también fueron muy bajos los valores encontrados.

En la presente revisión se pretende contribuir a llenar ese vacío de información. Trataremos sobre la capacidad de interactuar de especies reactivas de oxígeno (ROS) con algunos procesos

sensibles a estados redox involucrados en procesos fisiológicos y patológicos, algunas consideraciones acerca de por qué son poco eficaces los tratamientos antioxidantes y nuevas perspectivas de las investigaciones en el campo.

DESARROLLO

Estrés oxidativo asociado a los procesos patológicos

Hay una serie de procesos patológicos atribuibles razonablemente al ataque de RL, al menos estarían implicados en algunas de sus fases o secuencias bioquímicas. Son muchos los procesos patológicos implicados, así como múltiples los descubrimientos realizados por diferentes grupos de investigación, por ello, sólo es posible recoger unos breves comentarios de algunos de estos más significativos.

El envejecimiento

La hipótesis original de los RL en el envejecimiento fue propuesta por Gerschman y Harman en los inicios de la década del 50, en un momento en que se conoce relativamente poco sobre los sitios celulares de generación de estos radicales y sus subsecuentes reacciones moleculares. El dogma central de esta teoría radica en que durante el metabolismo aerobio se producen incidental e incontrolablemente especies de radicales derivadas del oxígeno que, una vez generadas, promueven reacciones que dañan macromoléculas. Este daño irreversible se acumula con el tiempo y resulta en una pérdida gradual de la capacidad funcional de la célula.

La teoría del EO es una de las hipótesis que intenta explicar los cambios degenerativos y la pérdida neuronal que ocurren durante la senescencia. Considera que el envejecimiento y el desarrollo no son fases distintas de la vida, sino más bien que el envejecimiento es la etapa final del desarrollo y que aun cuando no es un fenómeno genéticamente programado ocurre por la influencia del EO en el programa genético.

Según un nuevo estudio realizado sobre ratones del Departamento de Fisiología del Laboratorio de envejecimiento de la Universidad de Colorado, publicado en la Journal of Physiology, intenta demostrar que la presencia de un antioxidante denominado MitoQ, que se dirige a las mitocondrias, puede ser capaz de revertir algunos de los efectos negativos del envejecimiento en las arterias, lo que reduce el riesgo de enfermedades del corazón. Los investigadores creen que MitoQ afecta el endotelio, una capa delgada de células que recubre los vasos sanguíneos.

Este nuevo estudio parece tomar otra estrategia, ya que utiliza un antioxidante que se dirige específicamente a las mitocondrias. Los científicos creen que, por vía oral, los antioxidantes como la vitamina C no están llegando a los lugares donde se están formando ROS. Las conclusiones del estudio indican que la estrategia de focalización específica hacia las mitocondrias puede ser eficaz para mejorar la función de las arterias a medida que se envejece. Además, de la mejora de la función endotelial, el tratamiento con MitoQ podría aumentar los niveles de óxido nítrico, reducir el EO y la mejora de la salud de las arterias^{5, 6}.

La enfermedad cardiovascular (ECV)

La experiencia clínica y los estudios prospectivos constituyen una herramienta de gran utilidad, lo cual ha permitido establecer una asociación entre el EO y las ECV, se plantea que este es un evento precoz en el desarrollo de la disfunción endotelial y de la subsecuente ECV^{7,8}. La cardiopatía isquémica (CI) y el infarto agudo del miocardio (IMA), así como, el fenómeno de isquemia-reperfusión (I/R), constituyen procesos en cuya fisiopatología están presentes los RL.

Desde el punto de vista bioquímico en el miocardio isquémico ocurren una serie de cambios enzimáticos entre los que se destaca lo relacionado con la enzima xantina deshidrogenasa (XDH), esta se encuentra predominantemente en el endotelio, con la función de depurar las xantinas mediante la formación de ácido úrico; cuando dicha enzima pasa a la forma oxidada producto de la isquemia, genera el radical O_2^- , a partir del cual se desencadenan una serie de reacciones que favorecen la formación de derivados tóxicos que pueden perpetuar el daño oxidativo a la pared vascular y al miocardio. Durante algún tiempo se consideró que la mayor fuente productora del radical O_2^- eran las células fagocíticas y los infiltrados de monocitos que se encuentran en los bordes de la pared vascular.

Sin embargo, se otros estudios demuestran que estas ROS pueden ser producidas en las células musculares lisas en respuesta a infusiones de angiotensina II, hormona que tiene la capacidad de estimular la actividad de la NADPH oxidasa membrana, la cual desempeña una función fundamental en la generación del radical O_2^- en las células vasculares⁹⁻¹⁶.

Cáncer

El desarrollo tumoral es un proceso altamente complejo se ha sugerido la implicación de los RL en el desarrollo tumoral. El humo del tabaco como causante del cáncer de pulmón: además de la nicotina y del alquitrán, en el que se encuentran RL en abundancia, que atacan los tejidos y

destruyen las sustancias protectoras presentes en ellos, tenemos radicales de óxidos de nitrógeno que forman con las proteínas carcinógenos como las nitrosaminas.

Los RL estimulan el crecimiento de las células musculares lisas, lo que sugiere un papel del EO en la neovascularización tumoral o angiogénesis. También se ha observado la activación de algunos genes tempranos que podrían participar en el control de la transcripción de factores de crecimiento necesarios para el desarrollo tumoral. Tampoco hay que olvidar que la transformación oncogénica viene condicionada por la presencia de genes mutados u oncogenes que controlan funciones celulares clave, y esto también puede influenciarse por el estado redox celular.

Se han detectado niveles disminuidos de enzimas antioxidantes en diversos tipos de células tumorales, así como, alteraciones en el estado de los tioles celulares. La vitamina C y otros rastillos de los radicales tendrán efecto anticarcinógeno y será importante introducir estrategias antioxidantes para complementar tratamientos anticancerosos ¹⁷⁻²⁰.

Enfermedades neurodegenerativas

Los mecanismos mediante los cuales ocurre la muerte de las células de las enfermedades neurodegenerativas, permanecen total o parcialmente desconocidos a pesar de las investigaciones realizadas fundamentalmente en los últimos años. Los hallazgos más recientes muestran al EO como un importante fenómeno que puede ser parte de la maquinaria activa en padecimientos como enfermedad de Huntington, Alzheimer, Parkinson y otras como, las ataxias espinocerebelosas.

La alta producción de radicales que tiene lugar en la cadena de transporte electrónica de las células del sistema nervioso debido a su elevada demanda energética, aunada a la pobre actividad antioxidante enzimática y a las elevadas concentraciones de compuestos fácilmente oxidables, convierten al EO en un fenómeno que contribuye con los mecanismos que conducen a la muerte celular, y por tanto, a la pérdida neuronal observada en las diferentes enfermedades neurodegenerativas. Los principales antioxidantes endógenos que actúan en el cerebro son las enzimas superóxido dismutasas y el sistema glutatión. Estos inhiben la apoptosis o muerte celular programada de las neuronas, vinculada estrechamente al desarrollo de la neurodegeneración ²¹.

Ataxia con deficiencia de vitamina E

La ataxia con deficiencia de vitamina E (ADVE) es un desorden autosómico recesivo causado por la mutación del gen que codifica a la enzima atocoferoiltransferasa (α -TTP). Se observa que en los

pacientes con ADVE los niveles séricos de la vitamina E son muy bajos, aun en ausencia de malabsorción intestinal, lo que les confiere una inadecuada protección contra los daños oxidativos. Aunque se sugiere que la a-TTP solo se localiza en el hígado, en estudios inmunohistoquímicos recientes se demuestra la presencia de esta enzima en las células de Purkinje, de pacientes que presentan déficit de vitamina E o enfermedades asociadas con el EO.

Teniendo en cuenta que la vitamina E es una biomolécula con propiedades antioxidantes, la deficiencia de esta se supone sea la responsable de los procesos patológicos que aparecen en este trastorno, dado que al suplementar a los pacientes con vitamina E los signos neurológicos se estabilizan y puede mejorar la ataxia cerebelosa, sobre todo en etapas tempranas²²⁻²⁴.

Estrés en niños

Hace 50 años que en el campo de la pediatría se demuestra, por primera vez, la toxicidad del oxígeno al ser administrado en altas dosis en prematuros, se reúnen paulatinamente evidencias que los RL del oxígeno están involucrados en la patogenia de los tres principales padecimientos del niño prematuro sobreviviente: retinopatía, neumopatía crónica y hemorragia intraventricular. Estudios más recientes realizados en niños muestran la presencia de alteraciones del metabolismo redox en enfermedades como: el síndrome de Kwashiorkor, síndrome de Down, fibrosis quística, asma bronquial, diabetes mellitus y el síndrome nefrótico. La confirmación de la presencia de EO en niños basta para que centros importantes se dediquen de lleno al estudio de infantes, pero la obsesión por no envejecer privilegia los estudios en la edad adulta y estos son más frecuentes en la literatura especializada²⁵.

Otros procesos implicados

Reoxigenación o repercusión, desmielinización, distrofia muscular, artritis e inflamación, enfisema pulmonar, amiloidosis, colagenosis, conectivopatías (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad de Wegener), ataxia de Friedreich's, colitis ulcerosa, demencia senil, dermatitis de contacto, displasia broncopulmonar, distrés respiratorio del adulto, mutaciones, lipofuscinosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibroplasia retrolental, isquemia cerebral e hística, glomerulonefritis, muerte súbita cardíaca, porfirias, úlcera péptica, síndromes de Down, de Bloom, de Dubin-Johnson-Sprinz, VIH, entre otros²⁶⁻²⁸.

Tratamiento antioxidante, estrategias y resultados

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 EO 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 se desconocen las características de la variabilidad del EO entre pacientes. No obstante todas las evidencias de la literatura científica sobre la relación entre EO 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 entorno regulador actual, donde los antioxidantes no se consideran medicamentos, sino suplementos nutricionales o productos naturales para la salud, ya que el EO no se considera una categoría terapéutica^{29, 30}.

Según lo descrito con anterioridad, el EO es una alteración del balance reducción-oxidación (redox) a favor de la sobreproducción de ROS; pero ¿de cuál o cuáles ROS se trata? ¿Cuál o cuáles de los mecanismos antioxidantes endógenos no está cumpliendo sus funciones? ¿Se puede medir la oxidación?

Una de las deficiencias, que con mayor frecuencia se señala a los estudios clínicos con productos antioxidantes, es la inadecuada selección de los marcadores del EO en fluidos biológicos. El estado redox a nivel subcelular, de las células, los tejidos y los organismos es una realidad compleja que no se puede medir, ni definir con un solo parámetro aislado.

No hay métodos estandarizados para medir el estatus de EO en humanos o sea ninguno de los llamados biomarcadores del EO consiguen de forma aislada una valoración precisa y definitiva del EO.

La mayoría de estas determinaciones pueden variar en función de muchos factores como son el ritmo circadiano, la fase postprandial, el tiempo, la temperatura y otras condiciones de procesamiento. Asimismo, las distintas mediciones podrían ser distintas en distintos órganos. Las técnicas de determinación de los marcadores químicos del EO incluyen técnicas gasométricas, espectrofotométricas, inmunoenzimáticas (ELISA) y cromatográficas, etc.

Finalmente, ¿cuál sería el mejor antioxidante, según las respuestas a las preguntas anteriores?

No basta con diagnosticar la existencia de EO, según los marcadores químicos antes descritos, sino de hacer "un traje a la medida del paciente", lo cual añade una dificultad insalvable para diseñar el protocolo de ensayo clínico, según las normativas de las agencias reguladoras. Todos los artículos publicados sobre ensayos clínicos bajo el término "terapia antioxidante" son efectuados bajo esas normativas, lo cual les imparte un sesgo que, desde su concepción, que limita el alcance de sus resultados.

En general, los antioxidantes deben administrarse de acuerdo con el origen fisiológico del EO, el lugar de generación de ROS, así como, el tipo de ROS involucrado en el daño oxidativo y la severidad de dicho daño.

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 quimioterapia y la radioterapia, lo cual puede reducir la eficacia de la terapia antitumoral, otros, dicen todo lo contrario y recomiendan el uso de antioxidantes, tanto en la quimio-prevención del cáncer (de lo cual el selenio es un magnífico ejemplo), como en la reducción de los efectos secundarios de la quimioterapia y radioterapia y en la potenciación del efecto de la terapia del cáncer con los métodos convencionales.

Una información reciente de un equipo de investigadores de la Universidad "Thomas Jefferson", EE. UU., publicado en julio de 2006, concluye, de forma acertada, que: *los antioxidantes 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 quimioterapia y radioterapias*^{31,32}. 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 estos tratamientos.

Dieta antioxidante

Los antioxidantes exógenos provienen de la dieta, y dentro de este grupo se incluyen la vitamina E, la vitamina C y los carotenoides. La vitamina C constituye el antioxidante hidrosoluble más abundante en la sangre, mientras que la vitamina E es el antioxidante lipofílico mayoritario. El

selenio, el más tóxico de los minerales incluidos en la dieta, actúa junto con la vitamina E como antioxidante.

Recientemente, se han descubierto en algunos alimentos otros antioxidantes no nutrientes, los compuestos fenólicos. Algunas fuentes son los frijoles (isoflavonas), cítricos (flavonoides), cebolla (quercetina) y polifenoles (aceitunas). También se encuentran algunos antioxidantes fenólicos en el café, vino tinto y té ³³. Un producto con contenido importante en polifenoles es el vino, componente esencial de la dieta mediterránea y que puede ser uno de los factores responsables de la baja incidencia de enfermedad coronaria en las poblaciones mediterráneas.

Varios estudios analizan las posibles explicaciones de la así llamada "*paradoja francesa*" y el efecto de la dieta mediterránea, estos autores priorizan el papel del vino, sobre el de frutas y verduras. La capacidad antioxidante del vino está directamente relacionada con su contenido en polifenoles. El tipo de polifenoles determina en último término su capacidad antioxidante y su concentración cambia según su variedad, área de producción, técnicas agrarias, proceso de vinificación, vendimia, año y edad.

La contribución de cada compuesto, en particular, depende no sólo de su concentración y de su calidad antioxidante, sino que también de su interacción con otros componentes. Estudios in vitro demuestran el efecto protector del vino sobre la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que podría explicar su efecto in vivo. Claramente el consumo moderado y regular de vino tinto previene el daño oxidativo al ADN, inducido por una dieta rica en grasas, y confiere protección adicional una dieta rica en frutas y verduras. Estos resultados concuerdan con evidencias epidemiológicas que muestran el rol protector de frutas, verduras y vino en la reducción de ciertos tipos de cáncer ³⁴⁻³⁶.

Varios estudios nutrigenéticos demuestran que la dieta modifica de modo significativo la relación entre polimorfismos en genes que codifican para enzimas antioxidantes y cáncer. A pesar que ello sugiere la modulación del EO por la dieta y la genética, menos estudios utilizan biomarcadores de este estrés. Inclusive, varios estudios pueden tener poco poder para detectar interacciones entre genes y dieta debido a un tamaño de muestra inadecuado, aunque se requieren más estudios que esclarezcan los aspectos controversiales y polémicos³⁷⁻⁴¹.

CONCLUSIONES

Terapias antioxidantes y dietas ricas o enriquecidas en antioxidantes, parecen prevenir o al menos disminuir el deterioro funcional orgánico originado por un exceso de EO. Los ensayos clínicos

demuestran la importancia de la terapia antioxidante, sin embargo, los ensayos con productos naturales antioxidantes que surgen de la medicina tradicional o práctica etno-médica son aún insuficientes.

Estos resultados no concluyentes o contradictorios se pueden deber a múltiples causas: inicio precoz o tardío de la intervención, intervenciones poblacionales o en grupos reducidos con riesgo aumentado, mezcla de intervenciones profilácticas con curativas, así como, prevención primaria y secundaria de diversas enfermedades, dosis insuficientes, utilización de un solo antioxidante o una combinación de dos o más, evaluación con parámetros concretos de laboratorio, con variables biológicas o clínicas.

Perfilar conclusiones a partir de varios estudios también se complica por las diferencias en el tipo de interacciones entre genes y dieta examinadas y las diferencias al calcular e interpretar las interacciones. Conforme emerjan más investigaciones en nutrigenética, continuará mejorando la comprensión sobre la compleja relación entre genética, dieta y desarrollo de enfermedades. En lo que todos los autores coinciden, tanto los que están en contra como a favor de la terapia antioxidante, es que se requiere mayor experimentación clínica, diseñada de una forma correcta, de acuerdo con el nivel de conocimiento actual del EO.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elejalde Guerra JI. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *An Med Int.* 2001 [citado 2 feb 2015]; 18(6): 50-59. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000600010&lng=es
2. Elejalde Guerra JI. Oxidación, entre la vida y la enfermedad. *An Med Int.* 2001 [citado feb 2015]; 18(1): 9-14. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000100001&lng=en
3. Juranek I, Bezek S. Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species-cause or consequence of tissue injury? *Gen Physiol Biophys.* 2005 [citado 10 dic 2015]; 24(3):263-78. Disponible en: http://www.gpb.sav.sk/2005_03_263.pdf
4. Núñez Sellés AJ. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. *Rev Cubana Sal Púb.* 2011 [citado 27 ene 2015]; 37. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol37_05_11/spu13511.htm

5. Gioscia-Ryan RA, La Rocca TJ, Sindler AL, Melanie AL, Zigler MC, Murphy MP, *et al.* Mitochondria-targeted antioxidant (MitoQ) ameliorates age-related arterial endothelial dysfunction in mice. *J Physiol.* 2014 [citado 27 ene 2015]; 592(12):2549-61. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.2013.268680/full>
6. Rodríguez Pascual Y, Vázquez Fernández R, Infantes Hernández L. Envejecimiento y el estrés oxidativo. *CCM.* 2009 [citado 30 ene 2015]; 13(2) Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no132/no132rev3.htm>
7. Delgado Roche L, Martínez Sánchez G. El estrés oxidativo en la enfermedad cardiovascular: evidencias para un tratamiento más integral. *Rev Cubana Farm.* 2009 [citado 5 feb 2015]; 43(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000100011&lng=es
8. Pesse B, Levrant S, Feihl F, Waeber B, Gavillet B, Pacher P, *et al.* Peroxynitrite activates ERK via Raf-1 and MEK, independently from EGF receptor and p21 (Ras) in H9C2 cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2005 [citado 30 ene 2015]; 38(5):765-75 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2254583/>
9. Levrant S, Vannay Bouchiche C, Pesse B, Pacher P, Feihl F, Waeber B, *et al.* Peroxynitrite is a major trigger of cardiomyocyte apoptosis in vitro and in vivo. *Free Rad Biol Med.* 2006 [citado 27 ene 2015]; 41(6):886-895 Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2228266/>
10. Bittner A, Castro P, Pérez O, Corbalán P, Troncoso R, Chiang M, *et al.* Inflamación y estrés oxidativo en el síndrome coronario agudo: ¿dos fenómenos relacionados? *Bol Esc Med.* 2005 [citado 27 ene 2015]; 30(1):11. Disponible en: http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/121076/Inflamacion_BITTNER_2005.pdf?sequence=1&isAllowed=y
11. Joffre Lara Terán. Estrés oxidativo, disfunción endotelial y aterosclerosis. *An Fac med.* 2014 [citado 11 mar 2015]; 75(4):351-2. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832014000400011&script=sci_arttext
12. Hulsmans M, Van Dooren E, Holvoet P. Mitochondrial reactive oxygen species and risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2012 [citado 11 mar 2014]; 14(3):264-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350585>

13. Hajjar DP, Gotto AM. Biological Relevance of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Arterial Diseases. *Am J Pathol.* 2013 [citado 11 mar 2015]; 182(5):1474–1481. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3644714/>
14. Amanso AM, Griendling KK. Differential roles of NADPH oxidases in vascular physiology and pathophysiology. *Frontiers in Bioscience.* 2012 [citado 11 mar 2014]; 4:1044-1064. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3358302/>
15. Canales A, Sánchez Muniz FJ, Bastida S, Librelotto J, Nus M, Corella D, *et al.* Effect of walnut-enriched meat on the relationship between VCAM, ICAM, and LTB4 levels and PON-1 activity in ApoA4 360 and PON-1 allele carriers at increased cardiovascular risk. *Eur J Clin Nutr.* 2011 [citado 11 mar 2014]; 65(6):703-10. Disponible en: <http://www.nature.com/ejcn/journal/v65/n6/full/ejcn201120a.html>
16. Benozzi S, Coniglio RI. Aterosclerosis: biomarcadores plasmáticos emergentes. *Act Bioquím Clín Latinoam.* 2010 [citado 21 ene 2015]; 44(3): 317-328. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572010000300003
17. Hart C, Cohen R, Norwood M, Stebbing J. The emerging harm of antioxidants in carcinogenesis. *Future Oncol.* 2012 [citado 21 ene 2015]; 8(5):535-48. Disponible en: http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/fon.12.45?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
18. Scott TL, Rangaswamy S, Wicker CA, Izumi T. Repair of oxidative DNA damage and cancer: recent progress in DNA base excision repair. *Antioxid Redox Signal.* 2014 [citado 11 mar 2014]; 20(4):708-726. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3960848/>
19. Rodríguez P, de Marco G, Furriol J, Mansego ML, Pineda-Alonso M, Gonzalez-Neira A, *et al* Oxidative stress in susceptibility to breast cancer: study in Spanish population. *BMC Cáncer.* 2014 [citado 21 ene 2015]; 14:861. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2407-14-861.pdf>
20. Bárbara E, García T, Saldaña Bernabeu A, Saldaña García L. El estrés oxidativo y los antioxidantes en la prevención del cáncer. *Rev Habanera Cienc Méd.* 2012 [citado 11 mar 2015]; 12(2):187-196. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v12n2/rhcm05213.pdf>

21. Almaguer Gotay D, Almaguer Mederos LE. Estrés Oxidativo y muerte neuronal. Una visión molecular. Rev Mexicana Neurocirug. 2006 [citado 11 mar 2011]; 7(4):330-337. Disponible en: <http://revmexneuroci.com/wp-content/uploads/2014/06/Nm064-08.pdf>
22. Esmer C, Salazar Martínez A, Rentería Palomo E, Bravo Oro A. Hallazgos clínicos y moleculares en una paciente con ataxia por deficiencia de vitamina E, homocigota para la mutación c.205-1G>C en el gen TTPA. Bol Med Hosp Infant Mexico. 2013 [citado 30 ene 2015]; 70(4):314-319. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2013/hi134h.pdf>
23. Di Donato I, Bianchi S, Federico A. Ataxia with vitamin E deficiency: update of molecular diagnosis. Neurol Sci. 2010 [citado 30 ene 2015]; 31(4): 511-515. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-010-0261-1#page-1>
24. Muller DP. Vitamin E and neurological function. Mol Nutr Food Res. 2010 [citado 30 ene 2015]; 54(5):710-8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.200900460/full>
25. Acosta Valdés MA, Quintana Torres JL, Macías ME, Alonso Rodríguez D. Retos tecnológicos para un diagnóstico actual por el laboratorio: Estrés oxidativo en pediatría. Humanidades Médicas. 2006 [citado 30 ene 2015]; 6(18). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/revistahm/numeros/2006/n18/Art/Retos_Tecnologicos.php
26. Korff A, Pfeiffer B, Smeyne M, Kocak M, Pfeiffer R F, Smeyne RJ. Alterations in Glutathione S-transferase pi expression following exposure to MPP+ -induced oxidative stress in blood of Parkinson's disease patients. Parkinsonism Relat Disord. 2011. [citado 11 dic 2015]; 17(10): 765–768. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3307132/>
27. Armstrong JS, Khmour O, Hecht SM. Does oxidative stress contribute to the pathology of Friedreich's ataxia? FASEB J. 2010 [citado 11 dic 2015]; 24(7):2152-63. Disponible en: <http://www.fasebj.org/content/24/7/2152.short>
28. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview. Genet Med. 2013 [citado 11 dic 2015]; 15(9):673-83. Disponible en: <http://www.nature.com/gim/journal/v15/n9/pdf/gim201328a.pdf>
29. Vello Marcia A, Uwalsky Mario S. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. Atenea. 2006 [citado 11 dic 2015]; (494):161-172. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/atenea/n494/art10.pdf>

30. Al-Attar AM. Physiological and Histopathological Investigations on the Effects of α -Lipoic Acid in Rats Exposed to Malathion. *J Biomed Biotechnol*.2010. [citado 11 dic 2015]; 2010(2010)
Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2864892/>
31. Pryor-WA. Measurement of oxidative stress status in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.1993 [citado 14 dic 2015]; 2(3):289-92.Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/2/3/289.abstract>
32. Pryor WA. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radic Biol Med*. 2000 [citado 4 jul 2015]; 28(1):141-64. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584999002245>
33. MacKinnon ES, El Sohemy A, Rao AV, Rao LG. Paraoxonase 1 polymorphisms 172T 1 A and 584A 1 G modify the association between serum concentrations of the antioxidant lycopene and bone turnover markers and oxidative stress parameters in women 25–70 years of age. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2010 [citado 4 jul 2015]; 3(1): 1–8. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/316636>
34. López Miranda J, Fuentes F, Gómez P, Castro P, Marín C, Paz E, *et al*. La dieta mediterránea mejora la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). *Med Clin*. 2000 [citado 4 jul 2015]; 115(10):361-365. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-la-dieta-mediterranea-mejora-resistencia-11993>
35. Peuchant E, Delmas Beauvieux MC, Dubourg L, Thomas MJ, Perromat A, Aparicio M, *et al*. Antioxidant effects of a supplemented very low protein diet in chronic renal failure. *Free Rad Biol Med*. 1997 [citado 4 jul 2015]; 22(1-2):313-320. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584996002821>
36. Da Costa Laura A, Badawi Alaa, El Sohemy Ahmed. Nutrigenética y modulación del estrés oxidativo. *Ann Nutr Metab*. 2012 [citado 21 ene 2015]; 60(Supl 3):27–36. Disponible en: https://www.nestlenutrition-institute.org/intl/es/resources/library/Free/annales/a70_2/Documents/03%20Nutriandoxid_70-2%20low.pdf
37. Nunez Selles AJ. Antioxidant therapy: myth or reality?. *J Bra Chem Soc*. 2005 [citado 4 jul 2015]; 16(4): 699-710.Disponible en:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532005000500004&lng=en&nrm=iso

38. Rimm EB, Stampfer MJ. Antioxidants for vascular disease. *Med Clin North Am*. 2000[citado 4 jul 2015]; 84(1): 239-249. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712505702169>

39. Keijer J, Bunschoten A, Palou A, Franssen van Hal NL. Beta-carotene and the application of transcriptomics in risk-benefit evaluation of natural dietary components. *Bioch Biophys Act*. 2005 [citado 4 jul 2015]; 1740(2):139-46. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443905000025>

40. Timpson NJ, Forouhi NG, Brion MJ, Harbord RM, Cook DG, Johnson P, *et al*. Genetic variation at the *SLC23A1* locus is associated with circulating levels of L-ascorbic acid (Vitamin C). Evidence from 5 independent studies with over 15000 participants. *Ame J Clin Nutr*. 2010[citado 4 jul 2015]; 92(2): 375–382. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3605792/>

41. Corpe CP, Tu H, Eck P, Wang J, Faulhaber Walter R, Schnermann J, *et al*. Vitamin C Transporter Slc23a1 links renal reabsorption, vitamin C tissue accumulation, and perinatal survival in mice. *J Clin Invest*. 2010[citado 4 jul 2015]; 120 (4):1069–1083. Disponible en:

<http://www.jci.org/articles/view/39191>

Recibido: 11 de febrero de 2015.

Aprobado: 17 de junio de 2015.

Dra. *Tania Rodríguez Graña*. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: taniarg@ucm.hlg.sld.cu