

Radicales libres y sistema antioxidante

Henry Guija-Guerra* 1,a; Emilio Guija-Poma 1,b

RESUMEN

Los radicales libres son compuestos caracterizados por tener un electrón desapareado en su orbital externo, condición que los torna altamente reactivos, es decir, tienen la propiedad de interactuar a través de reacciones controladas por difusión con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. También se les ha designado como especies reactivas de oxígeno (ERO), especies reactivas de nitrógeno (ERN) o especies reactivas de azufre (ERA). En el organismo humano se generan, principalmente, en la cadena transportadora de electrones mitocondrial, donde específicamente participan los complejos respiratorios I y III que tienen la propiedad de reducir al oxígeno y convertirlo en anión superóxido; así mismo, pueden formarse haciendo uso de una gran diversidad de reacciones enzimáticas y no enzimáticas en las que intervienen sustancias que la célula sintetiza o que se ingieren con los alimentos y algunos medicamentos. El ser humano dispone de un sistema antioxidante, que es de naturaleza enzimática y no enzimática, el cual tiene como función proteger al organismo de la acción nociva de los radicales libres; comprende enzimas —como catalasa, superóxido dismutasa, tioredoxina, etc.— y compuestos no enzimáticos —como glutatión, ferritina, mioglobina, etc.—, pero no son lo suficientemente eficientes para protegerlo, por lo que es necesaria la ingesta de alimentos que contengan en su composición sustancias con propiedades antioxidantes cuya acción protectora dependerá de su reactividad química, así como de su concentración; estos compuestos antioxidantes se encuentran principalmente en las frutas y verduras, habiéndose identificado polifenoles, flavonoides, carotenoides, vitamina C, vitamina E, etc. Un número considerable de evidencias sugiere que la ingesta de sustancias antioxidantes protege al organismo del efecto dañino de los radicales libres, pero cuando prevalece la acción oxidante sobre la antioxidante puede conducirse al estrés oxidativo, condición que está estrechamente vinculada con una gran diversidad de enfermedades crónicas no transmisibles como cáncer, diabetes *mellitus*, obesidad, psoriasis, aterosclerosis, entre otras. Todo ello parece indicar que el término “estado estable redox celular” describe de manera apropiada la constante adaptación a una situación de rápido recambio químico, y sugiere que las sustancias implicadas en este proceso se designen como “especies biológicamente reactivas” en razón de la existencia de compuestos nocivos como el peróxido de hidrógeno, peroxinitrito, etc., que no son propiamente radicales libres, pero ejercen efectos dañinos a las células.

Palabras clave: Radicales Libres; Antioxidantes; Estrés Oxidativo; Especies Reactivas de Oxígeno (Fuente: DeCS BIREME).

Free radicals and antioxidant system

ABSTRACT

Free radicals are compounds characterized by having an unpaired electron in their outer orbit, a condition that makes them highly reactive, i.e., they interact through diffusion-controlled reactions with proteins, lipids and nucleic acids. They have also been referred to as reactive oxygen species (ROS), reactive nitrogen species (RNS) or reactive sulfur species (RSS). In the human organism, they are mainly produced in the mitochondrial electron transport chain, where respiratory complexes I and III specifically participate and reduce oxygen by converting it into superoxide anion. Likewise, they can be formed through a wide variety of enzymatic and non-enzymatic reactions involving substances that are synthesized by cells or are ingested with food and some medicines. Human beings have an antioxidant system which is both enzymatic and non-enzymatic in nature and whose function is to protect the organism from the harmful action of free radicals. This system includes enzymes—such as catalase, superoxide dismutase, thioredoxin, etc.—and non-enzymatic compounds—such as glutathione, ferritin, myoglobin, etc. However, they are not efficient enough to protect it, so it is necessary to eat foods that contain substances with antioxidant properties whose protective action will depend on their chemical reactivity and their concentration. These antioxidant compounds are mainly found in fruits and vegetables, where polyphenols, flavonoids, carotenoids, vitamin C, vitamin E, etc. have been identified. A significant amount of evidence suggests that

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición. Lima, Perú.

a Doctor en Ciencias de la Salud, licenciado en Nutrición.

b Doctor en Farmacia y Bioquímica, químico-farmacéutico.

* Autor corresponsal.

the intake of antioxidant substances protects the body from the damaging effect of free radicals, but when the oxidative action prevails over the antioxidant action, it can lead to oxidative stress, a condition that is closely linked to a wide variety of chronic non-communicable diseases including cancer, diabetes mellitus, obesity, psoriasis, atherosclerosis, among others. All this seems to indicate that the term “cellular redox steady state” more appropriately describes the constant adaptation to a situation of rapid chemical turnover and suggests that the substances involved in this process be designated as “biologically reactive species” due to the existence of harmful compounds such as hydrogen peroxide, peroxynitrite, etc., which are not—strictly speaking—free radicals but have toxic effects on cells.

Keywords: Free Radicals; Antioxidants; Oxidative Stress; Reactive Oxygen Species (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La primera vez que se sugirió la existencia de los radicales libres en una reacción química fue aquella propuesta por Moses Gomberg ⁽¹⁾ cuando realizaba la síntesis de tetrafenilmetano. Un radical libre es una molécula caracterizada por tener un electrón desapareado en su orbital externo. Estudios vinculados al efecto del oxígeno sobre las enzimas pepsina, catalasa, colinesterasa y anhidrasa carbónica mostraron que eran afectadas por el oxígeno ⁽²⁾; así mismo, la exposición de ratas a un ambiente con oxígeno puro ⁽³⁾ les produjo la muerte a los tres días, efecto que no pudo adscribirse a los radicales libres por la carencia de un apropiado sustento científico; posteriormente se sugirió la posible transferencia de un solo electrón al oxígeno ⁽⁴⁾ y la formación del anión superóxido en la cadena respiratoria mitocondrial. En un artículo sobre la teoría del envejecimiento se propuso que el efecto dañino que ejercían los rayos X sobre tejidos animales ⁽⁵⁾ ocurriría a través de la generación del radical hidroxilo. Posteriormente, se evidenció la existencia del radical hidroxilo (HO•), anión superóxido (O₂^{•-}), radical peroxilo (ROO•), etc., a los que se les denominó especies reactivas de oxígeno ⁽⁶⁾, mientras que al óxido nítrico (NO•) y al dióxido de nitrógeno (NO₂•) se les identificó como especies reactivas de nitrógeno, y al radical tiilo (RS•), como especies reactivas de azufre, etc.

Diversos estudios epidemiológicos muestran la estrecha relación que existe entre el estrés oxidativo y las enfermedades crónicas no transmisibles como cáncer, diabetes *mellitus*, psoriasis, aterosclerosis, etc. El estrés oxidativo es una condición de desequilibrio entre la generación de radicales libres y la defensa antioxidante con predominio de los primeros; esta situación ocurre pese a que el ser humano dispone de una defensa antioxidante que no es del todo eficiente ⁽⁶⁻⁸⁾, para lo cual es necesario que ingiera alimentos que posean sustancias con propiedades antioxidantes. El propósito de esta revisión narrativa consiste en proporcionar el conocimiento sobre los procesos que conducen a la generación de radicales libres, así como de los sistemas de defensa antioxidante.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La estrategia utilizada para la elaboración de la presente revisión consistió en realizar una búsqueda en las bases de datos Google Académico, PubMed y SciELO, sin limitación de tiempo, en la que se consideró revisiones y artículos de investigación, habiéndose utilizado los términos en inglés y español: free radicals, reactive oxygen species, antioxidants, oxidative stress, radicales libres, especies reactivas de oxígeno, antioxidantes y estrés oxidativo.

GENERACIÓN DE RADICALES LIBRES

En el ser humano, los radicales libres se generan en la cadena transportadora de electrones mitocondrial con la participación de los complejos respiratorios I y III ⁽⁹⁾, que ceden un electrón al oxígeno transformándolo en anión superóxido (Figura 1).

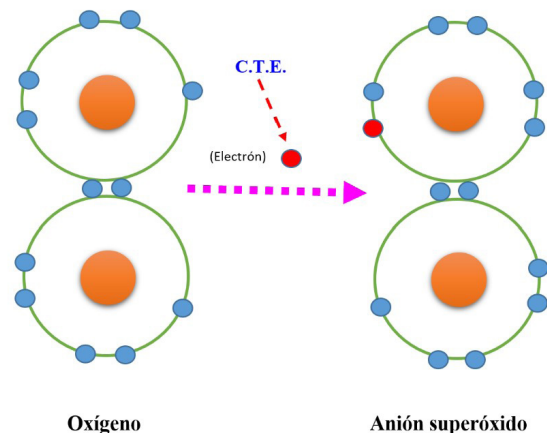


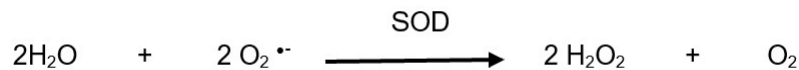
Figura 1. Generación del anión superóxido. (C. T. E.: cadena transportadora de electrones)

Fuente: elaboración propia.

Los radicales libres se generan discretamente durante la actividad física moderada y se incrementan durante la actividad física vigorosa⁽¹⁰⁻¹²⁾. La fructosa es un carbohidrato que se metaboliza principalmente en el hígado y, debido a que carece de un adecuado proceso de regulación

metabólica, ejerce una elevada presión de electrones a nivel mitocondrial, aumentando la generación de radicales libres. Este efecto se encuentra estrechamente vinculado con patologías como obesidad, diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, etc.⁽¹³⁻¹⁷⁾

El anión superóxido es un radical libre que se origina en la mitocondria⁽¹⁸⁾ y que es transformado por la enzima superóxido dismutasa (SOD)⁽¹⁹⁾ en peróxido de hidrógeno y oxígeno:



El óxido nítrico (NO•)⁽²⁰⁾ es sintetizado por la óxido nítrico sintasa y tiene la propiedad de reaccionar con el anión superóxido y generar peroxinitrito, un compuesto poco activo en medio acuoso, pero que puede tornarse muy reactivo cuando ingresa a la membrana lipídica. El peroxinitrito no es propiamente un radical libre:

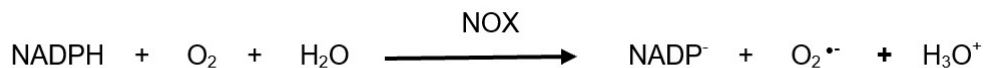


También se ha descrito la reacción que ocurre entre el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno en presencia de ion férrico (Fe³⁺) como catalizador⁽²¹⁾ formando el radical hidroxilo:



En el proceso de isquemia/reperfusión⁽²²⁾, caracterizado por una deficiencia de oxígeno a nivel celular, se degrada el ATP hasta formar hipoxantina; en esta situación, la xantina deshidrogenasa es convertida en xantina oxidasa. Luego, cuando ocurre la reperfusión, esta enzima reacciona con la hipoxantina y el oxígeno, formando xantina y anión superóxido. Posteriormente, reacciona con la xantina y otra molécula de oxígeno, generando ácido úrico y anión superóxido.

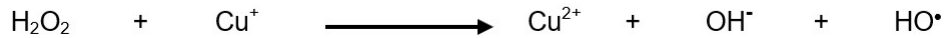
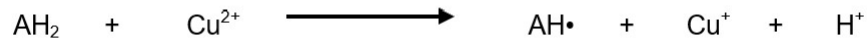
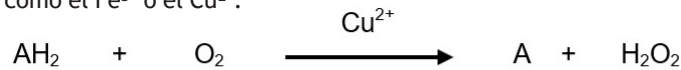
La NADPH oxidasa (NOX)⁽²³⁾ es una enzima que tiene la propiedad de oxidar la coenzima NADPH, formando como producto el anión superóxido, y contribuye a la regulación del tono vascular, participa en el “estallido respiratorio”, etc., reacciones que utilizan las células fagocitarias para destruir patógenos, motivo por el cual un defecto en la expresión de una de sus subunidades puede conducir al desarrollo de la enfermedad granulomatosa crónica y la aterosclerosis.



El radical hidroxilo es el más nocivo para el ser humano. Se genera de muy diversas maneras, y la más importante es aquella conocida como reacción de Haber-Weiss-Fenton⁽²⁴⁾, que se desarrolla en dos etapas, la primera descrita anteriormente, en la que el Fe³⁺ interacciona con el O₂^{•-} formando Fe²⁺, y la segunda reacción se muestra a continuación.



La vitamina C es conocida por sus propiedades antioxidantes, pero puede comportarse como prooxidante⁽²⁵⁾ en presencia de metales de transición como el Fe³⁺ o el Cu²⁺:



(AH₂ = ácido ascórbico, A = dehidroascorbato, AH• = radical ascorbilo)

Se ha observado que el jarabe de sulfato ferroso utilizado para el tratamiento de la anemia ferropénica en presencia de vitamina C incrementa la formación de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS)⁽²⁶⁾, es decir, aumenta la generación de radicales libres; así mismo, cuando se administró sulfato ferroso y vitamina C a ratas albinas⁽²⁷⁾, todos los animales presentaron daño hepatocelular, resultado que permite sugerir que a las personas que se les prescribe sulfato ferroso y jugo de naranja o limonada, por su contenido de vitamina C para mejorar la absorción de hierro, podría causarles daño hepático. También, se ha observado que la administración de sulfato ferroso a madres gestantes⁽²⁸⁾ produjo daño oxidativo, efecto que probablemente haya ocurrido como consecuencia de la generación de radicales libres.

La mieloperoxidasa⁽²⁹⁾ es una enzima que está localizada en los gránulos de los neutrófilos y tiene la propiedad de formar ácido hipocloroso a través de la siguiente reacción:



El ácido hipocloroso formado puede reaccionar con el anión superóxido y generar el radical hidroxilo:



También es necesario considerar que algunos medicamentos, el humo del cigarrillo y la contaminación ambiental⁽³⁰⁾ generan radicales libres y sustancias nocivas para el organismo; por este motivo, sugerimos que es más apropiado designarlas como “especies biológicamente reactivas” (EBR), ya que existen sustancias que no son propiamente radicales libres y producen daño.

SISTEMA ANTIOXIDANTE

El ser humano dispone de un sistema antioxidante constituido por sustancias que sintetiza y por los compuestos antioxidantes que ingiere con su dieta (Figura 2); en este sentido, podríamos denominar antioxidante endógeno a aquellos compuestos que son sintetizados por la célula y antioxidante exógeno a aquellas sustancias que se incorporan con la alimentación.

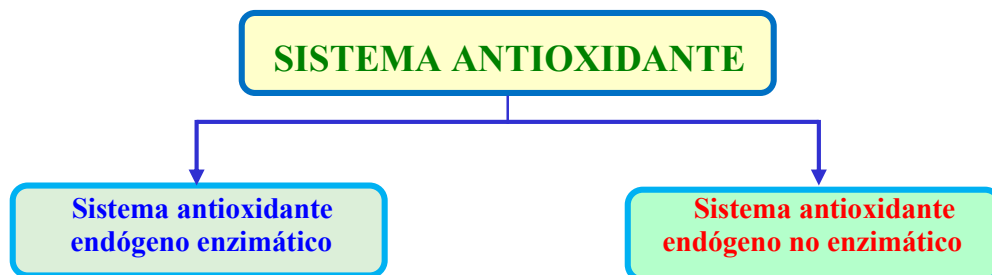


Figura 2. Componentes del sistema antioxidante

Fuente: elaboración propia.

Sistema antioxidante endógeno enzimático

Los componentes de este sistema comprenden las enzimas siguientes:

Superóxido dismutasa (SOD) ⁽³¹⁾. Esta enzima tiene la propiedad de convertir el anión superóxido en peróxido de hidrógeno. Existen tres isoformas: la SOD1 (Cu/Zn) es la principal isoforma que reacciona con el $O_2^{\cdot-}$ en el citosol y el espacio intermembrana mitocondrial; SOD2 (Mn), encargada de reaccionar en la matriz mitocondrial con el $O_2^{\cdot-}$; y la SOD 3 (Cu/Zn), que se encuentra localizada en el líquido extracelular.

Glutatión peroxidasa (GPX) ⁽³²⁾. Tiene la propiedad de reaccionar con el H_2O_2 y eliminar hidroperóxidos, compuestos que se forman durante las reacciones de oxidación de los lípidos; esta enzima requiere glutatión (GSH) y selenio para su actividad. Se han descrito varias isoformas, y la GPX1 es la más abundante.

Tiorredoxina (TRX) ⁽³³⁾. Es una tiol-disulfuro oxidoreductasa que tiene la propiedad de reducir otras proteínas como el ribonucleótido reductasa y diversas peroxidases; la TRX1 es de localización citosólica y extracelular, mientras la TRX2 se localiza en la mitocondria.

Peroxirredoxina (Prx) ⁽³⁰⁾. Es otra enzima antioxidante que tiene la propiedad de catalizar la reducción del peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos, formando agua y alcohol, respectivamente, asimismo, regula la concentración de peróxido de hidrógeno, propiedad que le permite modular las vías de señalización celular en las que participan el TNF- α y factores de crecimiento. Se presenta en tres tipos distintos: Prx 1, Prx 2 y Prx 3.

Catalasa (CAT) ⁽³⁴⁾. Esta enzima, caracterizada por ser de amplia distribución en el ser humano, encontrándose preferencialmente en el hígado y riñones, tiene una actividad catalítica muy elevada al descomponer el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno, aunque a bajas concentraciones de peróxido de hidrógeno la catalasa puede oxidar a compuestos fenólicos, constituyendo este tipo de catálisis su actividad peroxidásica.

Glutatión reductasa ⁽³⁵⁾. Tiene la propiedad de reducir el glutatión oxidado (GSSG) y formar dos moléculas de glutatión reducido (GSH) con la activa participación del cofactor NADPH. Esta enzima es muy importante por su propiedad de reconstituir el GSH, ya que cuando se eleva la relación GSSG/GSH se torna tóxica para la célula. Los niveles de GSH son muy importantes para que la glutatión peroxidasa pueda eliminar eficientemente el peróxido de hidrógeno.

Glutarredoxina (Grx) ⁽³⁶⁾. Es la enzima cuya propiedad

consiste en separar el glutatión de la proteína a la que se encuentra unido, permitiendo que las proteínas dispongan de sus grupos sulfhidrilo libres. Esta enzima y la glutatión S-transferasa son claves en el mantenimiento del ciclo de señalización redox celular, superponiéndose su acción con la actividad de las tiorredoxinas. Tiene la propiedad de participar en el control de la apoptosis, para cuya finalidad inhibe Fas y activa Akt y NF-kB.

Tiorredoxina reductasa (TrxR) ⁽³⁷⁾. Es una de las enzimas antioxidantes que tienen la propiedad de reducir la tiorredoxina (TRX) y la proteína disulfuro isomerasa (PDI) utilizando como coenzima a la NADPH; en su sitio activo también tiene los cofactores Se y FAD. Existen varias isoformas de tiorredoxina reductasa, la TrxR1, que tiene localización citosólica; la TrxR3, que se localiza en la mitocondria, y la tiorredoxina glutatión reductasa (TGR), que se localiza en el testículo de manera específica.

Sistema antioxidante endógeno no enzimático

Este sistema está constituido por una diversidad de antioxidantes como el glutatión (GSH), sustancia que se encuentra en concentraciones elevadas en el hígado 5 a 10 mM, mientras que en el plasma es aproximadamente de 20 μ M ⁽³⁸⁾; es utilizado por la glutatión peroxidasa para eliminar hidroperóxidos, reacción en la que es convertido en glutatión oxidado (GSSG), compuesto que, necesariamente, debe reducirse para regenerar GSH, para cuyo propósito se requiere de la glutatión reductasa y la NADPH. La mioglobina es una proteína cuya principal función es la de almacenar oxígeno en el tejido muscular, habiéndose descrito que tiene la propiedad de neutralizar la acción del radical libre óxido nítrico ⁽³⁹⁾. Una de las más importantes funciones de la ferritina es el mantenimiento del balance intracelular del hierro, de esta manera impide que este metal genere radicales libres ⁽⁴⁰⁾. Las metalotioneínas son proteínas de bajo peso molecular caracterizadas por tener varios grupos sulfhidrilo que les permiten reaccionar con el anión superóxido y radicales hidroxilos ⁽⁴¹⁾. La CoQ participa en el transporte mitocondrial de electrones y tiene la propiedad de reaccionar con el oxígeno molecular y diversos radicales libres ⁽⁴²⁾. Las poliaminas comprenden a compuestos como la espermina, espermidina y putrescina ⁽⁴³⁾, los que tienen la propiedad de proteger las membranas celulares del radical peróxido, peróxido de hidrógeno, radical superóxido, etc. La melatonina ⁽⁴⁴⁾ tiene la propiedad de bloquear la acción nociva del radical hidroxilo, el óxido nítrico y el peroxinitrito.

La transferrina ⁽⁴⁵⁾ es una glicoproteína que tiene la propiedad de ligarse al hierro trivalente con una elevada constante de unión, de esta manera impide que el hierro pueda intervenir en reacciones que forman radical hidroxilo; así mismo, la ceruloplasmina ⁽⁴⁶⁾, otra de las proteínas que circulan en el plasma, tiene como función transportar

cobre, un metal que genera radical hidroxilo cuando reacciona con el peróxido de hidrógeno. El ácido úrico ⁽⁴⁷⁾ es el producto final del metabolismo de las purinas, tiene la propiedad de comportarse como un eficiente antioxidante, lo que le permite bloquear el radical hidroxilo, peroxinitrito y peróxidos lipídicos. La albúmina ⁽⁴⁸⁾ es un componente de las proteínas plasmáticas que cumple múltiples funciones, una de estas propiedades está vinculada con la actividad antioxidante gracias a sus grupos sulfhidrilo; así mismo, se ha descrito que la bilirrubina ⁽⁴⁹⁾ posee una elevada acción antioxidante, de manera análoga la lactoferrina ⁽⁵⁰⁾.

Antioxidantes exógenos

El ser humano puede incrementar su defensa antioxidante ingiriendo frutas y verduras, alimentos ricos en sustancias antioxidantes. Estos compuestos (Figura 3) son numerosos y sus propiedades antioxidantes aún no han sido estudiadas en su totalidad, pero han mostrado tener efectos muy beneficiosos para la salud ⁽⁵¹⁾.

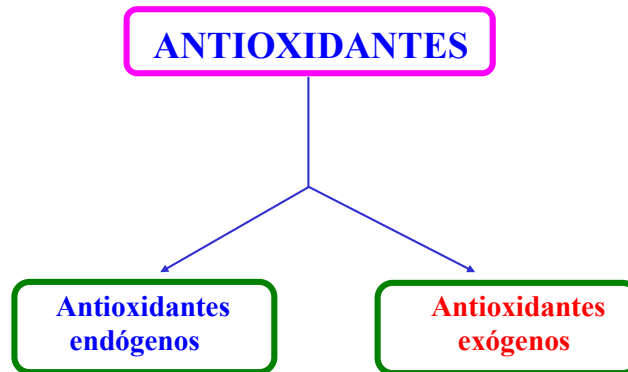


Figura 3. Compuestos antioxidantes

Fuente: elaboración propia.

Este grupo incluye a los polifenoles, carotenoides, algunas vitaminas, elementos traza, etc. Los polifenoles ⁽⁵²⁾ son compuestos orgánicos caracterizados por poseer anillos aromáticos con uno o varios grupos fenólicos que se encuentran de manera natural en los vegetales; su efecto está estrechamente relacionado con la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles como cáncer, psoriasis, aterosclerosis, diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, obesidad, etc. Se han identificado más de cuatro mil clases de polifenoles, y se ha podido distinguir químicamente en este grupo a moléculas tales como los ácidos fenólicos, grupo constituido por los derivados del ácido benzoico y del ácido cinámico; así mismo, se ha conseguido diferenciar polifenoles con estructuras ligeramente diferentes como los estilbenos, lignanos y flavonoides.

Las frutas y verduras son fuentes importantes de polifenoles, particularmente los derivados del ácido hidroxibenzoico, como el ácido gálico ⁽⁵³⁾, que se encuentra en la grosella negra; el ácido protocatéquico, en la mora y, especialmente, en las hojas del té, que pueden contener hasta 4,5 g/kg de hojas frescas, etc. Los derivados del ácido hidroxicinámico, como el ácido cumárico, se encuentra en la ciruela, kiwi y café; el ácido clorogénico, en la cereza; el ácido sinápico, en la manzana, pera, papa, café, etc.; así mismo, el ácido ferúlico ⁽⁵⁴⁾ se encuentra especialmente en los cereales como el trigo, arroz, avena, maíz, etc.

Los estilbenos ⁽⁵⁵⁾ son un pequeño grupo de polifenoles cuyo principal representante es el resveratrol, un antioxidante muy eficiente que se encuentra especialmente en la uva negra, que también es posible encontrarlo en la mora y los arándanos. Otro grupo importante de polifenoles son los lignanos ⁽⁵⁶⁾, de los cuales uno de los compuestos más conocidos es el secoisolarisirecinol, que se encuentra en la linaza, aunque también se ha identificado en cereales, frutas y verduras, pero en cantidades muy bajas.

Los flavonoides constituyen un grupo muy importante de compuestos naturales con propiedades antioxidantes, cuyo estudio ha recibido preferencial atención. Estos compuestos químicos pueden dividirse en seis grandes subgrupos: flavonoles, flavanonas, flavonas, flavanoles, isoflavonas y antocianidinas.

Los flavonoles como la rutina, isorhamnetina, miricetina, quercetina, etc., corresponden a un importante subgrupo de flavonoides que se encuentran en muchas frutas y verduras como repollo, cebolla, brócoli, perejil, tomate, uvas, mora, bayas, manzana, frambuesa, etc., así como también en el vino tinto, té negro y té verde ⁽⁵⁷⁾. Otro de los subgrupos de los flavonoides son las flavanonas ⁽⁵⁸⁾, compuestos que le confieren importantes propiedades antioxidantes al pomelo, mandarina, tangelo, limón, naranja dulce, etc.

Las flavonas ⁽⁵⁹⁾ conforman otro subgrupo importante de flavonoides que se encuentran en diversos alimentos como naranja, manzana, perejil, té, manzanilla, apio, brócoli, arroz, zanahoria, cebolla, repollo, maíz, etc. Los flavanoles ⁽⁶⁰⁾ también son un subgrupo con importantes efectos antioxidantes, se encuentran en cereales como kiwi, mora, frambuesa, té negro, té verde, cocoa, vino tinto, chocolate, etc.

Otro de los flavonoides de considerable importancia son las antocianidinas ⁽⁶¹⁾, que tienen la particularidad de conferir colores a los alimentos que lo contienen, como mora, arándanos, nueces, cocoa, cereza, fresa, col roja, uva negra, etc. También es importante mencionar a las isoflavonas ⁽⁶²⁾, que se encuentran en las arvejas, semillas de girasol, garbanzos, habas, soya, frijoles negros, etc.

Los carotenoides ⁽⁶³⁾ son compuestos químicos caracterizados por ser liposolubles debido a que tienen una estructura constituida por una larga cadena hidrocarbonada eminentemente hidrofóbica, salvo las xantófilas, que tienen uno o más átomos de oxígeno. Estos compuestos están constituidos por dos subgrupos, los carotenos y las xantófilas. Los carotenos se presentan bajo la forma de α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno y licopeno, y se encuentran en alimentos como calabaza, zanahoria, tomate, espinaca, brócoli, lechuga, mango, sandía, etc., mientras que las xantófilas, que comprenden compuestos como zeaxantina, luteína, β -criptoxantina, violaxantina y zeinoxantina, están presentes en la espinaca, maíz, naranja, tomate, lechuga, etc.

La vitamina C ⁽⁶⁴⁾ es un compuesto hidrosoluble que el ser humano debe ingerir necesariamente con su dieta, se absorbe a nivel intestinal con la participación del cotransportador de sodio y vitamina C (SVCT), participa en los procesos de absorción de hierro no hemo a nivel intestinal, facilita el transporte de glucosa a través de membrana, interviene en la captación de hierro ligado a la transferrina, en la homeostasis del hierro, hidroxilación del colágeno, biosíntesis de carnitina, norepinefrina, metabolismo de la tirosina, reciclaje de la vitamina E, reciclaje de la tetrahidrobiopterina, metabolismo del colesterol, etc. Es un potente agente antioxidante que tiene la propiedad de reducir el proceso de lipoperoxidación, disminuir la oxidación de las proteínas y ADN por acción de los radicales libres.

Las fuentes ⁽⁶⁵⁾ más importantes de vitamina C entre las verduras son el berro, brócoli, col silvestre, kailán, rabicol, pimienta, etc., mientras que entre los frutos tenemos al camu camu, que tiene un elevadísimo contenido de esta vitamina (2780 mg/100g), guayaba, naranja, marañón, shiraca, tumbo serrano, fresa, lima, limón, toronja, etc.

La vitamina E ⁽⁶⁶⁾ es un antioxidante liposoluble natural que

químicamente corresponde a los compuestos denominados tocoferoles, de los cuales el α -tocoferol es el que presenta mayor capacidad antioxidante. Esta vitamina tiene la propiedad de interrumpir la propagación de la reacción en cadena, ocasionada por radicales libres, que ocurre en la membrana mitocondrial y en el retículo endoplásmico; reacciona preferencialmente con las lecitinas, y las protege del daño oxidativo producido por radicales libres. Los procesos mecanísticos de las reacciones en que participa la vitamina E son muy complejos, en estas reacciones la vitamina E se convierte en radical α -tocoferoxilo, el cual ulteriormente puede transformarse nuevamente en vitamina E con participación de la vitamina C ⁽⁶⁷⁾. Las fuentes más importantes de vitamina E ⁽⁶⁸⁾ son el aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de soya, maní, avellana, semillas de girasol, yema de huevo, palta, nueces, frijoles y entre los pescados, el bonito y el jurel.

CONCLUSIONES

Los radicales libres son compuestos que se generan en el ser humano a través de múltiples reacciones de índole enzimático y no enzimático; estas sustancias se caracterizan por tener una elevada reactividad, por cuyo motivo reaccionan muy rápidamente con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, por tanto, ocasionan daño a las estructuras celulares; estos efectos están relacionados con una diversidad de enfermedades crónicas no transmisibles.

Para evitar la generación y propagación de los radicales libres, las células y los tejidos disponen de un sistema antioxidante que ejerce un efecto protector cuya eficiencia depende de la naturaleza de sus componentes y de su localización en los tejidos, en tal sentido, resulta de particular interés el estudio de los procesos mecanísticos de la manera cómo opera el sistema antioxidante. La eficacia de la defensa antioxidante puede incrementarse con la ingesta de sustancias antioxidantes que se encuentran en las frutas y verduras.

Contribución de los autores: HGG ha participado en la concepción y diseño del artículo, revisión bibliográfica, organización de la información, redacción del artículo, revisión crítica y conclusiones. EGP ha colaborado con la concepción y diseño del artículo, revisión bibliográfica, organización de la información y conclusiones.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gomberg M. An instance of trivalent carbon: Triphenylmethyl. J Am

- Chem Soc. 1900;22(11):757-71.
2. Stadie WC, Haugaard N. Oxygen poisoning; the effect of high oxygen pressure upon enzymes; succinicdehydrogenase and cytochrome oxidase. *J Biol Chem.* 1945;161:153-73.
 3. Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. Oxygen poisoning and X-radiation: A mechanism in common. *Science.* 1954;119(3097):623-6.
 4. Michaelis L. Fundamentals of oxidation and respiration. *Am Sci.* 1946;34(4):573-596.
 5. Harmand D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956;11(3):298-300.
 6. Janciauskiene S. The Beneficial Effects of Antioxidants in Health and Diseases. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020;7(3):182-202.
 7. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem.* 2015;97:55-74.
 8. Gui-Fang D, Xi L, Xiang-Rong X, Li-Li G, Jie-Feng X, Hua-Bin L. Antioxidant capacities and total phenolic contents of 56 vegetables. *J Funct Foods.* 2013;5(1):260-6.
 9. Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. *Exp Gerontol.* 2010;45(7-8):466-72.
 10. Margaritelis NV, Kyparos A, Paschalis V, Theodorou AA, Panayiotou G, Zafeiridis A, et al. Reductive stress after exercise: the issue of redox individuality. *Redox Biol.* 2014;2:520-8.
 11. Margaritelis NV, Theodorou AA, Paschalis V, Veskoukis AS, Dipla K, Zafeiridis A, et al. Experimental verification of regression to the mean in redox biology: differential responses to exercise. *Free Radic Res.* 2016;50(11):1237-44.
 12. Yavari A, Javadi M, Mirmiran P, Bahadoran Z. Exercise-Induced Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. *Asian J Sports Med.* 2015;6(1):e24898.
 13. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2018;128(2):545-55.
 14. Yan-Bo Z, Yan-Hai M, Chang S, Rong-Yuan Z, Shi C. High fructose causes cardiac hypertrophy via mitochondrial signaling pathway. *Am J Transl Res.* 2016;8(11):4869-80.
 15. Loza-Medrano SS, Baiza-Gutman LA, Ibáñez-Hernández MA, Cruz-López M, Díaz-Flores M. Alteraciones moleculares inducidas por fructosa y su impacto en las enfermedades metabólicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;56(5):491-504.
 16. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lucan SC. Added Fructose: A Principal Driver of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Consequences. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(3):372-81.
 17. Jaiswal N, Maurya CK, Arha D, Avisetti DR, Prathapan A, Raj PS et al. Fructose induces mitochondrial dysfunction and triggers apoptosis in skeletal muscle cells by provoking oxidative stress. *Apoptosis.* 2015;20(7):930-47.
 18. Dröse S, Brandt U. Molecular mechanisms of superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Adv Exp Med Biol.* 2012;748:145-69.
 19. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem.* 1969;244(22):6049-55.
 20. Lancaster JR. Nitric oxide: a brief overview of chemical and physical properties relevant to therapeutic applications. *Future Sci OA.* 2015;1(1):FS059.
 21. Ferradini C, Foos J, Houee C, Pucheault J. The reaction between Superoxide Anion and Hydrogen-Peroxide. *Photochem Photobiol.* 1978;28(4-5):697-700.
 22. Zhou T, Prather ER, Garrison DE, Zuo L. Interplay between ROS and antioxidants during ischemia-reperfusion injuries in cardiac and skeletal muscle. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):417.
 23. Schröder K. NADPH oxidases: Current aspects and tools. *Redox Biol.* 2020;34:101512.
 24. Cascales M. *Bioquímica y Fisiopatología del estrés oxidativo.* 1997. Madrid, España: Fundación José Casares Gil.
 25. Inoue H, Hirobe M. Disulfide cleavage and insulin denaturation by active oxygen in the copper(II)/ascorbic acid system. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1986;34(3):1075-9.
 26. Guija-Guerra H, Guija-Poma E, Ponce-Pardo J, Inocente-Camones M, Camarena-Chaviguri L. Generación de radicales libres por efecto de vitamina C sobre un jarabe antianémico de sulfato ferroso. *Horiz Med.* 2018;18(4):35-41.
 27. Guija-Poma E, Troncoso-Corzo L, Palomino-Paz F, Guija-Guerra H, Oliveira-Bardales G, Ponce-Pardo J, et al. Estudio histopatológico de los efectos de la administración de hierro hemo y sulfato ferroso con vitamina C en cerebro e hígado de rata. *Horiz Med.* 2019;19(2):12-8.
 28. Calderón-Vélez JC. La suplementación con hierro y el aumento del estrés oxidativo en el embarazo: una paradoja poco discutida. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2007;58(4):304-8.
 29. Nussbaum C, Klinke A, Adam M, Baldus S, Sperandio M. Myeloperoxidase: A leukocyte-derived protagonist of inflammation and cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18:692-713.
 30. Cox AG, Winterbourn CC, Hampton MB. Mitochondrial peroxiredoxin involvement in antioxidant defense and redox signalling. *Biochem J.* 2010;425(2):313-25.
 31. Buettner GR. Superoxide dismutase in redox biology: the roles of superoxide and hydrogen peroxide. *Anticancer Agents Med Chem.* 2011;11(4):341-6.
 32. Borchert A, Kalms J, Roth SR, Rademacher M, Schmidt A, Holzthutter H et al. Crystal structure and functional characterization of selenocysteine-containing glutathione peroxidase 4 suggests an alternative mechanism of peroxide reduction. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2018;1863(9):1095-107.
 33. Collet J, Messens J. Structure, Function, and mechanism of thioredoxin Proteins. *Antioxid Redox Signal.* 2010;13:1205-16.
 34. Goyal MM, Basak A. Human catalase: looking for complete identity. *Protein Cell.* 2010;1(10):888-97.
 35. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med.* 2016;95:27-42.
 36. Murdoch CE, Bachschmid MM, Matsui R. Regulation of neovascularization by S-glutathionylation via the Wnt5a/sFlt-1 pathway. *Biochem Soc Trans.* 2014;42:1665-70.
 37. Ren X, Zou L, Lu J, Holmgren A. Selenocysteine in mammalian thioredoxin reductase and application of ebselen as a therapeutic. *Free Rad Biol Med.* 2018;127:238-47.
 38. Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids.* 2012;2012:736837.
 39. Flögel U, Fago A, Rassaf T. Keeping the heart in balance: the functional interactions of myoglobin with nitrogen oxides. *J Exp Biol.* 2010;213(Pt16):2726-33.
 40. Theil EC. Ferritin: The protein nanocage and iron biomineral in health and in disease. *Inorg Chem.* 2013;52(21):12223-33.
 41. Heger Z, Rodrigo MA, Krizkova S, Ruttikay-Nedecky B, Zaleska M, Del Pozo EM, et al. Metallothionein as a scavenger of free radicals - new cardioprotective therapeutic agent or initiator of tumor chemoresistance? *Curr Drug Targets.* 2016;17(12):1438-51.
 42. Genova ML, Lenaz G. New developments on the functions of coenzyme Q in mitochondria. *Biofactors.* 2011;37:330-54.
 43. Fujisawa S, Kadoma Y. Kinetic evaluation of polyamines as radical scavengers. *Anticancer Res.* 2005;25(2A):965-9.
 44. Miller E, Mrowicka M, Malinowska K, Mrowicki J, Saluk-Juszczak J, Kedziora J. Effects of whole-body cryotherapy on oxidative stress in multiple sclerosis patients. *J Therm Biol.* 2010;35(8):406-10.
 45. Eid C, Hémadi M, Ha-Duong NT, El Hage J. Iron uptake and transfer from ceruloplasmin to transferrin. *Biochim Biophys Acta.*

- 2014;1840(6):1771-81.
46. Hinenno A, Kaneko K, Yoshida K, Ikeda S. Ceruloplasmin protects against rotenone-induced oxidative stress and neurotoxicity. *Neurochem Res.* 2011;36(11):2127-35.
 47. Yu W, Cheng JD. Uric acid and cardiovascular disease: an update from molecular mechanism to clinical perspective. *Front Pharmacol.* 2020;11:582680.
 48. Taverna M, Marie A, Mira J, Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):4.
 49. Ziberna L, Martelanc M, Franko M, Passamonti S. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells. *Sci Rep.* 2016;6:29240.
 50. Burrow H, Kanwar RK, Mahidhara G, Kanwar JR. Effect of selenium-saturated bovine lactoferrin (Se-bLF) on antioxidant enzyme activities in human gut epithelial cells under oxidative stress. *Anticancer Agents Med Chem.* 2011;11(8):762-71.
 51. Langhans W. Food components in health promotion and disease prevention. *J Agric Food Chem.* 2018;66(10):2287-94.
 52. Rasoulia H, Farzaei MH, Khodarahmia R. Polyphenols and their benefits: A review. *Int J Food Prop.* 2017;20(Sup 2):S1700-41.
 53. Juurlink BHJ, Azouz HJ, Aldalati AMZ, AlTinawi BMH, Ganguly P. Hydroxybenzoic acid isomers and the cardiovascular system. *Nutr J.* 2014;13:63.
 54. Alam MA. Anti-hypertensive effect of cereal antioxidant ferulic acid and its mechanism of action. *Front Nutr.* 2019;6:121.
 55. Khawand TE, Courtois A, Valls J, Richard T, Krisa S. A review of dietary stilbenes: sources and bioavailability. *Phytochem Rev.* 2018;17:1007-29.
 56. Rodríguez-García C, Sanchez-Quezada C, Toledo E, Delgado-Rodríguez M, Gaforio JJ. Naturally lignan-rich foods: A dietary tool for health promotion? *Molecules.* 2019;24(5):917.
 57. Wu C, Xu H, Heritier J, Andlrauer W. Determination of catechins and flavonol glycosides in Chinese tea varieties. *Food Chem.* 2012;132:144-9.
 58. Khan MK, Zill-E-Huma, Dangles O. A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. *J Food Compost Anal.* 2014;33(1):85-104.
 59. Ali F, Rahul, Naz F, Jyoti S, Siddique YH. Health functionality of apigenin: A review. *Int J Food Prop.* 2017;20(6):1197-238.
 60. Määttä-Riihinen KR, Kähkönen MP, Törrönen AR, Heinonen IM. Catechins and procyanidins in berries of *Vaccinium* species and their antioxidant activity. *J Agric Food Chem.* 2005;53:8485-91.
 61. Speer H, D'Cunha NM, Alexopoulos NI, McKune AJ, Naumovski N. Anthocyanins and human health-A focus on oxidative stress, inflammation and disease. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(5):366.
 62. Salinas CM, López-Sobaler AM. Beneficios de la soja en la salud femenina. *Nutr Hosp.* 2017;34(Sup 4):36-40.
 63. Khalid M, Saeed-ur-Rahman, Bilal M, Iqbal HMN, Huang D. Biosynthesis and biomedical perspectives of carotenoids with special reference to human health-related applications. *Biocatal Agric Biotechnol.* 2019;17:399-407.
 64. Njus D, Kelley PM, Tu Y, Schlegelb BH. Ascorbic acid: The chemistry underlying its antioxidant properties. *Free Radic Biol Med.* 2020;159:37-43.
 65. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Kujovská L, Javorská L, Pourová J et al. Vitamin C-Sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity and determination. *Nutrients.* 2021;13(2):615.
 66. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, Antioxidant and Nothing More. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(1):4-15.
 67. Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature.* 1979;278(5706):737-8.
 68. Chun J, Lee J, Ye L, Exler J, Eitenmiller RR. Tocopherol and

tocotrienol contents of raw and processed fruits and vegetables in the United States diet. *J Food Compost Anal.* 2006;19(2-3):196-204.

Correspondencia:

Henry Guija Guerra

Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531, La Molina, Lima, Perú.

Teléfono: (511) 3653640


Correo electrónico: hguijag@usmp.pe

Recibido: 24 de noviembre de 2022

Evaluado: 08 de febrero de 2023

Aprobado: 24 de febrero de 2023

© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.


 Licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Henry Guija Guerra

 <https://orcid.org/0000-0002-0698-4464>

Emilio Guija Poma

 <https://orcid.org/0000-0002-2522-2772>