

Radicales libres*

Algunas consideraciones clínicas

Dr. Ibrahim González-Urbaneja

Miembro Correspondiente Nacional

RESUMEN

En la enorme mayoría de las sustancias químicas conocidas, los electrones, con su carga eléctrica negativa se desplazan de forma apareada describiendo incesantemente una órbita u orbital alrededor del núcleo atómico.

En la segunda mitad del siglo XX fue posible determinar especies químicas que contienen uno o más electrones que realizan su recorrido orbital de forma o manera impar, lo cual trae consigo una gran inestabilidad del equilibrio molecular que sólo se restablece cuando de sus proximidades logran sustraer el electrón requerido para constituir la indispensable paridad electrónica.

A estas sustancias químicas que contienen electrones libres o impares, se les denominó radicales libres. Están dotados de características especiales que resultan ser de alta nocividad tisular.

Fallas en el proceso mitocondrial de la respiración aeróbica, permanentemente dan origen a los radicales libres oxigenados u oxirradicales. Su efecto pernicioso se trata de minimizar con agentes designados antioxidantes.

Funciones indispensables biológicas e innumerables patologías corporales están estrechamente ligadas al acontecer de los radicales libres.

Por ser un fenómeno universal, observado en todas las criaturas vivas de nuestro planeta, en la muerte deben participar estos generalizados delincuentes micro-biológicos.

Se hacen algunas consideraciones acerca de: aterogénesis, inflamación, humo del tabaco, envejecimiento y cáncer.

Palabras clave: Ateroesclerosis. Estrés oxidativo. Radicales libres.

*Trabajo presentado en la Academia Nacional de Medicina en la sesión del día 19 de mayo de 2005.

SUMMARY

In most known chemical substances, electrons couple and travel with their negative charge describing a constant orbit around the atomic nucleus.

During the second half of the XXth century it became possible to determine chemical species that contained one or more electrons who perform their orbital track joint on an odd number basis or unevenly, provoking a considerable unstability in the molecular equilibrium which can only be re-established when they capture or adhere from the environment, the extra electron they require to configure the essential electronic parity.

These chemical substances that contain an odd-number structure are called free radicals, and have special characteristics that result in serious tissue damage.

Defaults (or deficiencies) in the mitochondrial process of aerobic breath, constantly provoke oxygenated free radicals or oxi-radicals, whose pernicious effects are countered with so called antioxidant agents.

Basic biological functions as well as countless corporal pathologies, are tightly linked to the behaviour of free radicals.

In fact, it is believed that decease, as a universal phenomenon observed in all living creatures in our planet, is affected by the process of these microbiological delinquents.

We make some considerations about: atherogenesis, swellings, tobacco smoke, aging and cancer.

Key words: Atherosclerosis. Oxidative stress. Free radicals.

En la enorme mayoría de las sustancias químicas conocidas, los electrones, con su carga eléctrica negativa se desplazan apareadamente describiendo

de forma incesante una órbita u orbital alrededor del núcleo atómico.

En la segunda mitad del siglo XX fue posible determinar especies atómicas que contienen uno o más electrones que realizan su recorrido orbital de forma o manera impar. La imparidad de la carga electrónica trae consigo una gran inestabilidad del equilibrio molecular manifestada por la tendencia a la aproximación y colisiones de las moléculas, e incremento de la rapidez de las reacciones químicas. El equilibrio molecular de esa sustancia química se restablece cuando de sus proximidades logra sustraer el electrón requerido para reconstituir la indispensable paridad electrónica.

A estas sustancias químicas que contienen electrones libres o impares, se les denominó radicales libres (RL). Están constituidos por una molécula o fragmento de ella que además de sus propiedades fisicoquímicas y paramagnéticas poseen la capacidad de existir independientemente (1).

Un compuesto se transforma en RL cuando pierde un electrón: – oxidación, cuando gana un electrón: + reducción molecular y en la fisión simétrica de los compuestos covalentes, donde cada fragmento retiene un electrón impar, como acontece típicamente en la lipoperoxidación. (González-Urbaneja I. Radicales libres y antioxidantes. Trabajo de incorporación a la Academia Venezolana de Gastronomía. Caracas, 1996. Documento no publicado).

La agresividad de los RL se debe a que en su órbita externa, que es donde tienen lugar las reacciones químicas, están contenidos los electrones solitarios que tienden a aparearse con otro electrón.

La atracción paramagnética de estas especies las hace muy reactivas, comportándose como verdaderos misiles biológicos pues el no ser dependientes de receptores específicos, les permite una capacidad de agresión indiscriminada sobre los tejidos vivientes.

La vida de un radical es extremadamente fugaz, su agresividad y actividad destructora ocurren con la inimaginable celeridad de fracciones de milésimas de segundo; tiempo requerido para la consecución del electrón complementario, estabilizar su carga eléctrica y con ello, dejar de ser un RL.

Esto va seguido de la nefasta secuela que se origina al deprivar de un electrón a otras especies químicas celulares, pues quien pierde un electrón se transforma a su vez en un nuevo radical, o en dos nuevos radicales como en el caso de la peroxidación

lipídica. Los nuevos RL así originados constituyen el punto de partida de la cascada catabólica del ciclo destructivo tisular, reacción en cadena de daños impredecibles (3).

Radicales libres derivados del oxígeno

El oxígeno aunque indispensable para los organismos aeróbicos, es a su vez potencialmente tóxico para todos los seres vivientes, pues debido a su peculiar labilidad, a partir de él se pueden formar los RL oxigenados u oxirradicales.

El oxígeno es un birradical, es decir que, contiene un electrón impar en cada una de sus dos órbitas, y estos en órbitas distintas se desplazan en sentido paralelo, lo cual confiere al oxígeno un cierto grado de estabilidad.

El oxígeno para transformarse en radical tiene que adquirir un electrón, es decir experimentar una reducción. Según las circunstancias de las uniones del oxígeno, se pueden originar cuatro derivados reactivos, dos de ellos verdaderos radicales: el anión superóxido y el hidroxilo, y dos formas muy reactivas pero sin la exagerada agresividad de los radicales: el peróxido de hidrógeno y el oxígeno *singlet* (4).

Las reacciones que se verifican con la transferencia de un electrón desde un dador electrónico a un aceptor electrónico se denominan reacciones de óxido-reducción.

El oxígeno molecular tiene gran afinidad por los electrones que se transportan, es un buen agente oxidante —depredador de electrones—.

Una de las actividades más importantes de la célula, es el transporte electrónico, pues de esa manera se obtiene una apreciable cantidad de energía.

En la cadena respiratoria citocromo-oxidasa mitocondrial, se realiza el transporte electrónico desde un sustrato orgánico glucídico, a un aceptor electrónico (el oxígeno molecular), quedando agua y energía liberada, que el organismo tanto requiere y almacena bajo la forma de adenosintrifosfato (ATP).

En esta reacción los electrones se desplazan por pares, pero una pequeña parte, que oscila del 2 % al 5 %, es objeto de una reducción monovalente, de un solo electrón, resultando un RL de cada electrón impar, generalmente el temido anión superóxido. Este radical es degradado por la superóxido dismutasa (SOD) y específicamente neutralizado en gran medida por la vitamina E.

La producción de oxirradicales es permanente dentro de la célula viviente y está vinculado con las áreas donde el oxígeno tiene mayor actividad.

Radicales libres derivados del nitrógeno

De las especies reactivas del nitrógeno, el óxido nítrico es el representante más sobresaliente.

El ácido nítrico tiene muchas funciones biológicas, participa como constituyente del factor relajante derivado del endotelio, el cual puede relajar la musculatura lisa vascular, inhibir la agregación plaquetaria y revertir la transmisión de la neurona mensajera.

La biosíntesis del óxido nítrico a partir de la L-arginina puede ser un camino metabólico para la regulación de la función y de la comunicación celular (3).

Los macrófagos producen óxido nítrico como parte de sus armamentos citotóxicos. El óxido nítrico es portador de un electrón impar, es un RL activo y puede reaccionar con el oxígeno (4) para formar el anión peroxinitrito, sobre el cual la vitamina C en el plasma sanguíneo ejerce su mayor efecto necrofágico (5).

Últimamente se le ha dado importancia a las proteínas hemo, como inductoras del estrés oxidativo relacionado con el ejercicio físico de alta intensidad, el cual se acompaña de elevación sérica de los niveles de metamioglobina y disminución de antioxidantes como el glutatión reducido.

La metamioglobina proveniente del músculo dañado por sobreestimulación o rhabdomiolisis, causa falla renal. Posiblemente la interacción de la metamioglobina y la metahemoglobina, con los peróxidos, acentúe el estrés oxidativo durante el ejercicio (6).

El ácido láctico producido durante el ejercicio físico es un magnífico agente quelante (7) que por su parte tiene la capacidad de prevenir o disminuir la obstrucción ateromatosa vascular.

Otras fuentes de producción de radicales libres

Los RL también se originan de alteraciones ambientales, a saber:

- a. Exposición a radiaciones ionizantes, rayos X-gamma, a la luz ultravioleta.
- b. Exposición a los polutantes atmosféricos: ozono, óxido nítrico, monóxido de carbono, dióxido de azufre, tetracloruro de carbono, refinerías,

fábricas de papel.

- c. Exposición a la combustión de compuestos orgánicos con producción de humo: carnes, cigarrillos, polución industrial fumígena.
- d. Procesos normales del organismo como el metabolismo de los alimentos, además de la respiración y el ejercicio.
- e. Xenobióticos: pesticidas, herbicidas y fungicidas, y algunos fármacos.

Los RL se incrementan en condiciones ambientales hostiles transitorias o permanentes, incluidos el estrés emocional, la sobre carga de contaminantes en el aire, en el agua y en la cadena alimentaria. Las condiciones toxoambientales se exacerban en presencia de la inversión térmica que acontece cuando en un área de la superficie de la tierra, la temperatura del aire es más baja que en las capas superiores de la atmósfera, quedando atrapados los contaminantes. La lluvia ácida está dada por la polución atmosférica industrial, que luego se precipita a la tierra disuelta en el agua de las lluvias, con efecto sumamente nocivo sobre plantas, animales y en general, sobre todo el ecosistema.

Antioxidantes

Son sustancias que tienen la capacidad de inhibir la oxidación causada por los RL, están organizados en varios frentes para proteger en conjunto a los órganos y sistemas de posibles daños tisulares. Pueden ser endógenos, como las enzimas o exógenos, como los obtenidos con los alimentos ingeridos y los administrados como suplementos dietéticos. Entre los exógenos están algunas vitaminas caracterizadas por ceder fácilmente un electrón sin cambiar básicamente su naturaleza, es decir, ceden un electrón sin dar origen a un nuevo radical e impidiendo con ello que el RL existente tome el electrón solicitado de un integrante de los tejidos corporales.

Barrera defensiva

La barrera defensiva está constituida esencialmente por sistemas antioxidantes que pueden ser enzimáticos y no enzimáticos. Los antioxidantes enzimáticos comprenden varias enzimas cuya misión es catalizar la degradación sucesiva de los RL, convirtiéndolos en estructuras químicas menos agresivas. Entre las enzimas se cuenta con la

catalasa, la glutatión peroxidasa, y muy especialmente la SOD que más bien es una familia de enzimas antioxidantes responsable de la neutralización o dismutación de los radicales contentivos del anión superóxido que será degradado en primer término a peróxido de hidrógeno; luego dos enzimas, la glutatión peroxidasa, dependiente del selenio, y la catalasa dependiente del hierro, reducen el peróxido de hidrógeno dando finalmente agua. La manganeso-SOD prevalece en la matriz mitocondrial, la zinc-SOD en el citosol y recientemente se ha aislado la SOD- extracelular (8).

A nivel del plasma sanguíneo se encuentra la transferrina, la lactoferrina, la ceruloplasmina y la albúmina. Estos derivados proteicos antioxidantes, en los pacientes con diabetes (8), están ostensiblemente disminuidos.

Otros antioxidantes circulan en el plasma sanguíneo, entre ellos están la melatonina, los estrógenos, la bilirrubina, el selenio, el zinc, las vitaminas C y E, los carotenos y los flavonoides.

Las enzimas lipolíticas (lipasas), proteolíticas (pectidasas y proteasas) entre otras contribuyen a conformar la barrera enzimática de defensa.

Los sistemas antioxidantes no enzimáticos están constituidos principalmente por tres vitaminas: E, A y C y dos oligoelementos fundamentales, el selenio y el zinc. Como los antioxidantes no enzimáticos no se sintetizan en el organismo, se debe mantener un equilibrio entre el consumo endógeno y el aporte exógeno.

Vitamina E

Se ha demostrado una existencia sub óptima de la vitamina E en las personas mal nutridas del mundo y en caso de mala absorción de las grasas, como suele observarse en la obstrucción o atresia biliar, pancreatitis crónica, diarrea tropical, y en la fibrosis quística.

Por ser liposoluble conviene ingerirla con algo de grasas: mantequilla, margarina, aceites vegetales, etc.

No la destruye la cocción, pero es lábil a la luz, a la hidrogenación y especialmente a la fritura. Los aceites de girasol, de maíz, de oliva a primera presión en frío –extra virgen– y el germen de trigo, la

contienen en abundancia, conviene usarlos como aderezos en las ensaladas.

A la vitamina E se le considera como el principal antioxidante destructor de cadenas a nivel de la membrana celular. Los hidroperóxidos resultantes de la acción de la vitamina E son también degradados hasta la formación de productos no reactivos por intermedio de la glutatión peroxidasa y de la catalasa (10).

Es importante su actividad protectora de las membranas celulares especialmente de los sistemas: nervioso, cardiovascular, muscular y pulmonar, de los glóbulos rojos y en la inflamación del colon y del duodeno.

En conjunción con la vitamina C protege al alvéolo pulmonar contra los aeropolutantes: cigarrillo, dióxido de carbono, ozono, bióxido de nitrógeno, etc., que ocasionan peroxidación de los lípidos de la membrana celular y consecuentemente enfisema irreversible, para lo cual la vitamina E es el antídoto por excelencia.

Vitamina A. Carotenos

La vitamina A es un antioxidante intracelular, es un factor regulador del crecimiento, de la proliferación celular y participa en la prevención oncogénica por protección de la estructura genética del ácido-desoxirribonucleico (ADN).

Al igual que la vitamina E es liposoluble, resistente a la cocción y lábil a la fritura.

Los carotenos son la fuente de provitamina A de origen vegetal, una molécula de betacaroteno produce dos de vitamina A, cuando el organismo lo requiere. No hace falta tomar dosis concentradas de caroteno pues abundan en los vegetales de la dieta normal.

Vitamina C

Como antioxidante capta radicales libres en el citoplasma celular.

Actúa en la regeneración de la vitamina E una vez que a nivel de la membrana ésta ha cedido un electrón a un RL. En el plasma sanguíneo contribuye a disminuir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, (colesterol LDL).

Selenio

Es un componente esencial de la enzima glutatión peroxidasa.

Puede actuar sinérgicamente con la vitamina E. Protege contra altos niveles de mercurio como suele observarse en algunos alimentos marinos y otras veces en las amalgamas utilizadas en odontología.

Es fácilmente disponible de las plantas que lo obtienen del suelo.

Zinc

Se encuentra asociado a unas cien enzimas, a la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, al metabolismo de los glúcidos y lípidos, y a la estabilidad de la membrana celular. Forma parte de la enzima zinc-SOD.

Es un factor de protección de las células expuestas a las radiaciones ultravioleta.

En el primer tercio del ciclo vital se está perfectamente cubierto de sus asechanzas por una inexpugnable barrera defensiva. De tal manera que sólo actúan y bajo estricto control los RL necesarios e indispensables para lograr a plenitud una cabal realización de variadas funciones en distintos órganos y sistemas.

Valga de ejemplo citar la impresionante fagocitosis que realizan las células del epitelio pigmentario de la retina, las cuales eliminan, cada día, el tercio externo de todos y cada una de millones de células fotorreceptoras, los conos y bastones de la retina. Igualmente por intermediación de RL diariamente es eliminado el tercio externo de todas las vellosidades absorbentes del tracto gastrointestinal, a la par del imponderable aporte que prestan los RL para la normal realización de la función digestiva (11).

Pueden enumerarse otras tantas funciones donde la participación de los RL es indispensable para la buena marcha del organismo. Pero sucede que al pasar el tiempo fleja o cede la capacidad de la barrera defensiva y se hace ostensible y patente el efecto perturbador del equilibrio electrónico tisular.

La administración de antioxidantes se estima puede neutralizar o revertir hasta en un 20 % los efectos nosológicos del estrés oxidativo (4).

Aterogénesis

Al proceso aterosclerótico se considera como

prototipo de los procesos de envejecimiento tisular. Cuando en ausencia de antioxidantes un radical libre sustrae, en el lumen vascular, un electrón a la grasa poliinsaturada del colesterol LDL, éste se oxida y da comienzo a la formación de la placa aterosclerótica, y la disfunción del endotelio vascular (12).

El resquebrajado endotelio permite el paso del LDL oxidado al espacio subendotelial. El endotelio enfermo origina fácilmente nuevos RL, se van acumulando las llamadas moléculas de adhesión. De seguidas el monocito se adhiere al endotelio, se transforma en monocito macrófago y luego en célula espumosa cargada de grasa, estas células estallan y con ello se inicia el núcleo lipídico de la placa. Ésta se complementará con la formación fibrosa que tiene lugar a expensas de migración y proliferación de células de músculo liso en el área afectada (13).

Factores humorales y hemodinámicos (14) llevan a la fractura de la placa aterogénica, que de sucederse en la pared cardíaca, da origen a eventos coronarios agudos (15). La clave de la aterogénesis estriba en la oxidación del colesterol LDL.

El célebre aforismo “Tenemos la edad de nuestras arterias”, permanece en plena vigencia.

En el supuesto de combatir con éxito el proceso aterogénico, desaparecerían todas las afecciones cardiovasculares, se envejecería más lentamente, y se disfrutaría de una mejor calidad de vida.

Inflamación

El proceso inflamatorio bien sea de origen microbiano, físico-químico o traumático es una reacción de defensa excitada por un daño celular, por medio de la cual el organismo localiza, destruye y elimina el agente nocivo. Comienza por un aumento del flujo sanguíneo en el área afectada (16). Se acompaña de vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, edema, pérdida de plasma, incremento de la viscosidad hemática, migración y adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio vascular, alteración de la función de barrera del endotelio (17), y transmigración de los fagocitos, liberación de histamina y otros factores vaso reactivos, hemoaglutinación y formación de trombos (18).

La mirada molecular conocida como sopa inflamatoria es incrementada por los RL. Estos se liberan en la isquemia, en la hipoxia y cuando aumenta la oxigenación de la zona inflamada, lo cual es demostrable por la presencia de la enzima

SOD especialmente en el área de mayor fagocitosis (19).

El proceso inflamatorio, independientemente de su etiopatogenia cuenta con la participación de RL derivados tanto del oxígeno como del nitrógeno, en los diversos períodos de sus etapas evolutivas inmanentes.

Una incidental superproducción de RL que exceda los límites de su requerimiento originaría nuevos interrogantes nosológicos.

Humo del tabaco

Cuando una persona no fumadora permanece media hora en una sala que contiene humo de tabaco, sus depósitos de antioxidantes descienden al mínimo.

El fumador pasivo inhala el 85 % del humo proveniente de la quema del extremo que arde o fase de cenizas y el 15 % del exhalado por fumadores activos.

El fumador activo en cada bocanada, aspira el humo proveniente de la fase gaseosa, añadiéndose una participación de la fase de alquitrán en caso de que no se use filtro a base de fibra de vidrio. El RL paraoxona aportado por sendas fases del humo del tabaco inhalado disminuye los niveles de la enzima paraoxonasa (20), ocasionando daño severo de la túnica elástica del alvéolo, lo cual conduce a la bronquitis crónica, enfisema pulmonar y, en otros casos al carcinoma bronquial (21).

El humo del cigarro por intermedio de sus RL propende a la formación de trombos y a la acumulación del colesterol LDL oxidado en los macrófagos, paso previo a la formación de la placa de ateroma y a las afecciones obstructivas vasculares.

El daño a la pared de la vejiga urinaria por acción del tabaco aparece tempranamente, consiste en un proceso inflamatorio irritativo crónico, con tenesmo e incontinencia que suele terminar en cáncer.

El daño a la mucosa gastroduodenal de los fumadores y la sobreproducción de histamina en los estados prolongados de estrés, inducen la transformación de xantina-deshidrogenasa en xantino-oxidasa, lo cual propende a la aparición de la úlcera gástrica. Tanto los RL provenientes del tabaco, como la histamina sirven de cofactor en el duodeno, al proceso infeccioso del *Helicobacter pylori* (22) relacionado con la úlcera crónica duodenal.

El tabaquismo cursa con pérdida de calcio a nivel

renal, desmineralización ósea, aumento de la actividad osteoclástica y disminución del umbral de fractura. La disminución de los estrógenos, la deficiencia de vitamina D y el alcoholismo son factores agravantes (23).

Las personas expuestas a la inhalación del humo del tabaco, deberían considerar sus requerimientos de vitaminas C y E.

Envejecimiento y radicales libres

El proceso de envejecimiento es un estado involutivo relacionado con la edad que comprende en su acción deletérea, aunque en diferente medida, a las células de todos los tejidos y sistemas corporales.

La senilidad se expresa por la aparición de signos incontrovertibles, tanto anatómicos como funcionales, que señalan una limitación creciente de las actividades que el individuo era o fue capaz de realizar, signos que están directamente ligados al progreso de la edad.

Los órganos y tejidos que los constituyen están expuestos, en todos los momentos de los días que vivimos, al acoso constante y devastador de estos protagonistas esenciales de nuestros infortunios corporales.

Por el hecho de estar tan generalizados en la naturaleza y de que sus efectos sean acumulativos, se ha pensado que un imbalance entre RL y la barrera anti RL, a veces desproporcionado, tenga mucho que ver con lo que acontece en la etapas finales de nuestra existencia, incluyendo al envejecimiento prematuro y el fallecimiento.

La hiperproducción o aumento descontrolado de RL trae consigo un desequilibrio entre RL y antioxidantes, conocido como estrés oxidativo (24).

Se le ha responsabilizado del envejecimiento y de muy variados cuadros nosológicos.

El envejecimiento está estrechamente ligado a la generalizada peroxidación de ácidos grasos de la membrana celular y daño al ADN. La peroxidación de los lípidos en las membranas celulares altera los gradientes iónicos y la impermeabilidad, la membrana pierde su cualidad de barrera selectora y la célula muere.

En la piel los RL sustraen un electrón a la célula del tejido elástico, esencialmente al colágeno, lo cual va seguido de adelgazamiento cutáneo, de pérdida de elasticidad, resequeadad y de aparición

precoz de las arrugas.

En la catarata senil, los RL ocasionan un daño irreversible de las proteínas del cristalino y consecuentemente determina su progresiva opacificación. La etiopatogenia de la degeneración de la mácula lútea referida a la edad, está directamente relacionada con la actividad de los RL (25).

Los daños al ADN nuclear disminuyen la facultad de regeneración y sustitución celular, disminución y entecimiento del proceso inmunológico, de la respuesta inflamatoria, de la actividad enzimática y consecuentemente acelera el proceso aterosclerótico y el envejecimiento (26).

En el envejecimiento las mitocondrias entran en un estado de disfunción, lo cual propende a que el peroxinitrito dañe al ADN mitocondrial.

Algunos genes que regulan la longevidad actúan mediante una mayor carga genética de enzimas antioxidantes. Se ha establecido una correlación entre los niveles de SOD, el índice de longevidad y la apoptosis celular.

En animales longevos, se ha observado prevalencia tisular de ácidos grasos menos insaturados, los cuales muestran mayor protección al daño oxidativo.

En la inexorable decadencia el individuo se niega a admitir que la personalidad se haya diluido en los síntomas oprobiosos habituales de un cuadro clínico.

Imagina que los genes de la longevidad conducirían a un incremento de la memoria molecular y del llamado pomposamente gen Churchill, personaje que murió a los 92 años a pesar de vivir sometido a intensos factores de riesgo.

Cáncer y radicales libres

En el cáncer básicamente se ha afectado el mecanismo de control que rige la diferenciación y proliferación de las células. En consecuencia se presenta una multiplicación celular exagerada e invasora de las estructuras vecinas y a partir de las llamadas células madres que migran por vía linfática o hemática, se forman nuevas colonias tumorales o metástasis (27).

La predisposición genética, el sexo, la edad, la raza, la exposición a productos carcinógenos y a algunos virus, son factores determinantes.

Tanto la vejez como la aparición del cáncer están relacionados con la agresión de los RL a los

componentes celulares: membrana, núcleo y mitocondrias.

En el proceso de peroxidación lipídica de estas estructuras, se producen en diferentes tejidos, sustancias mutágenas y factores cancerígenos derivados de ciertos ácidos grasos, que como productos de degradación originan hidroperóxidos, endoperóxidos, radicales alkoxi, enoles y aldehídos que actúan como agentes proneoplásicos con acción directa sobre el ADN nuclear y del ADN mitocondrial (28).

El ADN nuclear está protegido por un halo de histonas, puede ser reparado de algunos daños por las enzimas antioxidantes, a su vez mediadas por una carga genética, y está algo alejado de las mitocondrias, lo cual lo hace menos vulnerable a las peroxisomas (29). Esto explica porque el ADN mitocondrial es diez veces más lábil que el ADN nuclear.

En la edad propecta, las mitocondrias entran en un estado de disfunción, lo cual compromete la oxigenación celular y propende a que el peroxinitrito dañe al ADN mitocondrial.

Perece ser que el daño ocasionado al ADN por los RL es acumulativo a través del tiempo (30). Igualmente se estima que en el lapso final del ciclo de vida de diferentes especies zoológicas, la prevalencia del cáncer es de un 30% (31).

Los RL constituyen una verdadera paradoja biológica. Por una parte, están relacionados con el origen de la vida en este planeta pues, parece ser que hace 4 500 millones de años permitieron la interacción de aminoácidos y de las bases púricas y pirimídicas que dieron insospechado origen al ADN, máximo rector de la procreación y de los caracteres individuales de los seres vivientes.

En contraste, la actividad de los RL está estrechamente relacionada con la demencia, la senilidad y la oncogenia.

REFERENCIAS

1. Halliwell B, Gutteridge J. Free radicals in biology and medicine. Oxford UK: Clarendon Press; 1989.
2. Boveris A, Chance B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J.* 1973;134:707-716.
3. Halliwell B, Gutteridge J. Free radicals, antioxidants and human disease. Where are we now? *J Lab Clin*

- Med. 1992;119:598-620.
4. Beckman J, Beckman T, Chen J, Marshall P, Freeman B. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implication for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87:1620-1624.
 5. Stephens N, Brown M. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. *Lancet.* 1996;347:351-356.
 6. Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol.* 2001;9(204):3133-3139.
 7. Konig D, et al. Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants with reference to inflammatory, muscular, and systemic stress. *Excerc Immunol Rev.* 2001;7:108-133.
 8. Buffinton G, Doe W. Depleted mucosal antioxidant defences in inflammatory bowel disease. *Free Radic Biol Med.* 1995;19:911-919.
 9. Loenders B, Van Mechelen E, Nicolai S, Buysens N, Van Osselaer N, Jorens P, et al. Localization of extracellular superoxide dismutase in rat lung: Neutrophils and macrophages as carriers of the enzyme. *Free Radic Biol Med.* 1998;24:1096-1106.
 10. Rayment SJ, Shaw J, Wooland KJ, et al. Aston University, Birmingham, UK. *Biochem. Biophys Res Commun.* 2003;308:339-345.
 11. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Anisco DJ, Folkman J, Yeotk, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:445-450.
 12. Offerman MK. Antioxidants and atherosclerosis: A molecular perspective. *Heart Dis Stroke.* 1994;3:52.
 13. Giligan M, Sack MN. Endothelium-Dependent vasodilation patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1611.
 14. Toth C, Fletcher W. Autonomic disorders and the eye. *Am J Neuro-Ophthalmol.* 2005;25(1):1-4.
 15. Klipstein K, Grobusch LJ, Launer JM, Geleijnse H, Boeing H, Hofman A, et al. JC. Serum carotenoids and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2000;148:49-56.
 16. Palmer R, Ashton D, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1988;333:663-666.
 17. Mariani P, Saeed MU, Potti A, Smego R. Group G streptococcal endophthalmitis: Case report and review of the literature. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(1):24-26.
 18. Todea V. The mechanisms and mediators of ocular inflammation. *Ophthalmologia.* 1994;38:196-200.
 19. Mannaioni P, Pistelli A, Gambassi F, Di Bello M, Raspanti S, Masini, E. A place for free radicals in platelet-derived histamine releasing factor -PDHRF- and evidence that histaminergic receptor modulated platelet aggregation. *Agents Action.* 1991;33:57-60.
 20. Chow J, Ma L, Cho Ch. Involvement of free radicals and histamine in the potentiating action of cigarette smoke exposure on ethanol-induced gastric mucosal damaged in rats. *Free Radic Biol Med.* 1988;24:1285-1290.
 21. Becker S, Soukup M, Gilmour M, Devlin R. Stimulation of human and rat alveolar macrophages by urban air particulates: Effects on oxidant radicals generation and cytokine production toxicol. *Appliaed Pharmacol.* 1996;141:636-647.
 22. Ben-Hamida A, Man W, McNeil N, Spencer J. Histamine, xanthine oxidase generated oxigen-derived free radicals and Helicobacter pylori in gastroduodenal inflammation and ulceration. *Inflamm Res.* 1998;47:194-198.
 23. Krivoy A, Krivoy J, Krivoy M. El fumar y la columna vertebral quirúrgica. *Gac Méd Caracas* 2005;113(2): 193-198.
 24. Beckman KB, Ames BN. Free radical theory of aging. *Mature Physiological Reviews.* 1998;78:547-581.
 25. Young RW. Pathophysiology of eye-relate macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1987;31:291-306.
 26. López-Torres M, Gredilla R, Sanz A, Barja G. Influence of aging and long-term caloric restriction on oxygen radicals generation and oxidative DNA damage in rat liver mitochondria. *Free Radic Biol Med.* 2000;32:882-889.
 27. Kodjikian L, Roy P, Rouberol F, Garweg JG. Survival after proton-beam irradiation of uveal melanomas. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:1002-1010.
 28. Bishop JM. The molecular genetics of cancer. *Science.* 1987;235:305-311.
 29. Cerutti PA. Prooxidants states and tumor promotion. *Science.* 1985;227:375-380.
 30. Goldstein BD, Czernicki G, Witz G. The role of free radicals in tumor promotion. *Environ.* 1989;81:55-57.
 31. Capote Negrín LG. Importancia y dificultades de un registro nacional de cáncer. *Gac Méd Caracas.* 2005;113(2):164-166.