

# Antioxidantes: ¿fármacos milagrosos o pócimas de charlatanes?

Angelo Azzi JM

USDA-HNRCA at Tufts University, Boston, MA (Estados Unidos)

Traducción: Vicente Rubio

## RESUMEN

Una respuesta a la pregunta planteada en el título debe ser simplemente no perturbar en su tumba a Albert Einstein, quien escribió *Man muß die Dinge so einfach wie möglich machen. Aber nicht einfacher.* (NT: *Las cosas deben hacerse lo más simples posible. Pero no más simples*). Una respuesta simple (no más simple) puede ser: los antioxidantes no son antioxidantes, no son drogas maravillosas y no son todos charlatanería; pero no son nada. Los argumentos en apoyo de esta declaración contradictoria se desarrollan a continuación.

“Pero, ¿qué es realmente un antioxidante? ¿Se puede, a nivel celular, hablar de antioxidantes directos e indirectos? ¿Se puede cuantificar y caracterizar el estrés oxidativo? ¿Cuáles son las especies oxidantes que pueden tener funciones reguladoras en una célula?”. Estas son las preguntas que hice a la comunidad científica hace 13 años (*Azzi et al., 2004*) (*Azzi, 2017*): estas ideas finalmente han reverberado en artículos recientes y se han publicado algunas reflexiones y revisiones de los puntos de vista “clásicos”.

Comencemos de forma sencilla. Los antioxidantes son sustancias que previenen las oxidaciones; en biología se les supone la capacidad de eliminar oxidantes potencialmente dañinos en un organismo vivo.

Los oxidantes se producen en reacciones químicas, especialmente en forma de radicales libres, dando lugar a reacciones en cadena que pueden dañar las células.

Se ha denominado “estrés oxidativo” a la rotura del equilibrio entre la producción de especies oxidantes y las defensas antioxidantes. Desgraciadamente no pueden medirse *in vivo* las velocidades de producción y de eliminación de especies oxidadas. Lo que se ha analizado es la cantidad de ADN dañado y de productos lipídicos eliminados en la orina o con la respiración. La presencia de estos productos no implica que se haya producido un daño tisular si se ha efectuado la reparación simultáneamente. En consecuencia, el estrés oxidativo sigue siendo una definición bioquímica que ha tenido poco impacto en el diagnóstico, la terapia y el pronóstico de las enfermedades (*Azzi, 2007*).

Al principio el paradigma era simple: los radicales libres producen daños y los antioxidantes protegen al cuerpo contra este daño y sus consecuencias: la enfermedad y el envejecimiento. Todos los tejidos y enfermedades se han implicado en el daño producido por el estrés oxidativo (ver *Figura 1*).

>>>

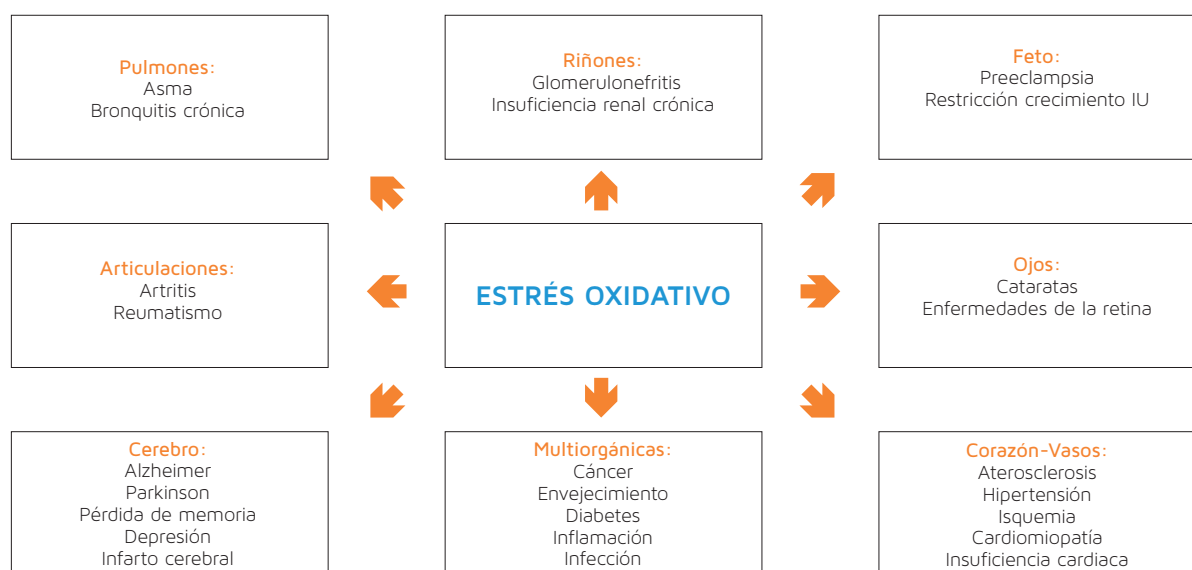


Figura 1

Presuntos órganos afectados por “estrés oxidativo” y patologías relacionadas.. Modificado de: Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huy, C., 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 4 (2), 89-96. (*Pham-Huy et al., 2008*).

»» En consecuencia, si los eventos oxidativos están en la base del daño tisular y de las patologías relacionadas, el remedio obvio debería ser el uso de antioxidantes. El antioxidante *in vitro* mejor conocido es el  $\alpha$ -tocoferol. Sin embargo, aunque algunos estudios epidemiológicos tempranos sugirieron beneficios del  $\alpha$ -tocoferol, todavía no se ha demostrado una ventaja clara de la terapia antioxidante en los estudios de intervención clínica. En particular, en cuanto a la enfermedad coronaria, los ensayos clínicos randomizados no arrojaron diferencias en las tasas globales de eventos cardiovasculares con la administración de suplementos de  $\alpha$ -tocoferol. Los ensayos y revisiones en humanos han encontrado que el  $\alpha$ -tocoferol no es beneficioso en la mayoría de los cánceres. En los trastornos oculares, los suplementos de  $\alpha$ -tocoferol, tomados aisladamente o en combinación con otros antioxidantes no reducen el riesgo de desarrollar cataratas o degeneración macular relacionada con la edad. Adicionalmente, la mayoría de los resultados de las investiga-

reactivo se correlacionan con una vida más larga de estos animales (Doonan *et al.*, 2008). En ratones, la sobreexpresión de enzimas antioxidantes no se correlacionó con un aumento en la longitud de su vida (Pérez *et al.*, 2009), y en algunas circunstancias los radicales libres parecen señalar redes de reparación celular. Estos resultados sugieren que tomar antioxidantes en forma de vitaminas u otros suplementos puede hacer más daño que bien en individuos sanos (Moyer, 2013). Un caso paradigmático es el del ejercicio físico y los antioxidantes. Las especies de oxígeno reactivo inducidas por el ejercicio causan una respuesta adaptativa (hormesis), promoviendo la expresión de enzimas protectoras. Se ha demostrado que la suplementación con los antioxidantes  $\alpha$ -tocoferol y ácido ascórbico impide en humanos estos efectos del ejercicio promotores de la salud (Ristorw *et al.*, 2009).

El problema con el  $\alpha$ -tocoferol lo ha causado la aceptación frecuente del siguiente silogismo: si, como demuestra la química de tubo de ensayo, el  $\alpha$ -tocoferol tiene propiedades de eliminación de radicales, todas las enfermedades basadas en oxidantes han de remediarse por el  $\alpha$ -tocoferol; y cuanto más, mejor. En realidad, como ya hemos indicado antes, no se han podido demostrar efectos beneficiosos del  $\alpha$ -tocoferol en la prevención de dolencias basadas en radicales, causando su uso a altas concentraciones más daño que beneficio.

**SE DENOMINA ESTRÉS OXIDATIVO a la rotura del equilibrio entre la producción de especies oxidantes y las defensas antioxidantes. Desgraciadamente, no pueden medirse *in vivo* las velocidades de producción y de eliminación de especies oxidadas. Lo que se ha analizado es la cantidad de ADN dañado y de productos lipídicos eliminados.**

ciones no apoyan el uso de suplementos de  $\alpha$ -tocoferol por individuos sanos o con alteraciones ligeras, para mantener su rendimiento cognitivo o reducir su declive asociado al envejecimiento normal. Añadiendo daño a la lesión, se ha demostrado que los suplementos de  $\alpha$ -tocoferol en altas dosis causan hemorragias, aumento de la mortalidad general y elevación del riesgo de cáncer de próstata (ensayo SELECT).

Otro antioxidante muy estudiado es el  $\beta$ -caroteno. El ensayo ATBC se detuvo antes de su término cuando los investigadores observaron un aumento significativo en el cáncer de pulmón entre los que tomaban el suplemento de  $\beta$ -caroteno, en comparación con los que tomaban placebo. En el ensayo CARET en fumadores se combinaron  $\beta$ -caroteno y vitamina A, observándose de nuevo un aumento en el cáncer de pulmón en el que recibía estos suplementos.

¿Por qué los antioxidantes como el  $\alpha$ -tocoferol o el  $\beta$ -caroteno pueden producir más daños que beneficios en algunos casos? Hay experimentos en ratones y gusanos en los que los aumentos en ciertas especies de oxígeno

Sin embargo, hay condiciones que se influyen positivamente por el  $\alpha$ -tocoferol.

Este antioxidante previene la ataxia con deficiencia de vitamina E (AVED), una ataxia familiar causada por una deficiencia de  $\alpha$ -tocoferol de base genética; es eficaz y se recomienda en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH); los suplementos de  $\alpha$ -tocoferol disminuyen la concentración plasmática de la proteína C reactiva, indicadora de inflamación, y aumentan la protección inmunológica. Estos efectos, únicos para el  $\alpha$ -tocoferol y no compartidos por otros antioxidantes, son posiblemente debido a las propiedades no antioxidantes del  $\alpha$ -tocoferol y especialmente a sus propiedades de modulación génica.

¿Cómo una molécula antioxidante, como el  $\alpha$ -tocoferol puede perder su propiedad antioxidante cuando se introduce en el cuerpo? Hay varias formas de resolver este rompecabezas. La primera es que la unión a proteínas celulares tales como las proteínas asociadas al tocoferol (TAPs) evita la oxidación química del  $\alpha$ -tocoferol por los radicales libres. Las TAPs actúan como chaperonas que ocultan el residuo hidroxilo antioxidante del  $\alpha$ -tocoferol, haciendo de un antioxidante una molécula inerte, no antioxidante. Además de los TAPs, el  $\alpha$ -tocoferol se



une también a uno de los sitios hidrófobos de la albúmina sérica, con las mismas consecuencias protectoras. Este tipo de protección no es exclusivo del  $\alpha$ -tocoferol. De forma similar, proteínas específicas de unión protegen el todo-trans-retinol o los estrógenos. Estas moléculas son antioxidantes *in vitro*, pero la unión a sus proteínas de unión específica impide su uso como antioxidantes. Dicha protección es necesaria para permitir que el todo-trans-retinol exprese de forma oxidación-independiente su función molecular como pigmento de la visión asociado con la rodopsina. De forma similar, los estrógenos se unen a proteínas que previenen su destrucción por oxidación, pues dicha oxidación evitaría su unión a sus receptores específicos y su acción en la expresión de los caracteres sexuales secundarios femeninos. El otro modo mediante el que el  $\alpha$ -tocoferol pierde en el cuerpo su poder antioxidante es por esterificación enzimática celular. Una  $\alpha$ -tocoferol quinasa transfiere un grupo fosforilo desde el ATP al grupo alcohol del tocoferol, produciendo un éster fosfórico muy estable que no tiene propiedades

antioxidantes. Por cierto, el  $\alpha$ -tocoferol se convierte en una forma más activa de vitamina E al transformarse por fosforilación en fosfato de tocoferilo.

Hay un gran grupo de compuestos bioactivos, los polifenoles, que ejercen como antioxidantes tanto en las plantas de las que se extraen como *in vitro*. El ácido cafeico (que se encuentra en el café, tomillo, salvia, menta verde y semillas de girasol), la epigallocatequina (del té) y la quercetina (se encuentra en alcaparras, eneldo, cilantro, cebolla roja, achicoria roja y otros vegetales) son ejemplos de polifenoles. Muchos de estos compuestos se han utilizado en medicina tradicional. Más recientemente son objeto de estudio para establecer de forma científicamente probada sus capacidades preventivas o terapéuticas. Una cuestión importante es la escasa biodisponibilidad de los polifenoles, pues su captación es limitada, una vez captados estos compuestos se modifican enzimáticamente rápidamente, lo que bloquea sus grupos hidroxilo que son necesarios para ejercer sus >>>



>>> propiedades antioxidantes, y además se eliminan eficazmente. Dada esta combinación de factores sus niveles plasmáticos nunca alcanzan más allá de concentraciones micromolares bajas, representando solo una pequeña fracción de la capacidad antioxidante fisiológica del plasma. El punto de vista emergente es que los polifenoles probablemente ejercerán acciones beneficiosas y/o tóxicas en las células no tanto a través de su potencial para actuar como antioxidantes, sino más bien a través de su modulación de la actividad farmacológica sobre receptores, enzimas, factores de transcripción, quinasas lipídicas y cascadas de señalización. Muchos de estos efectos se han demostrado en cultivos celulares, algunos en modelos animales de laboratorio o en estudios de intervención humana. Desafortunadamente, los estudios en humanos han sido de pequeña o muy pequeña escala, con resultados contradictorios en algunos casos. Uno de los polifenoles más estudiados es el resveratrol, presente en varias frutas, como uvas, arándanos, frambuesas y

**UNO DE LOS POLIFENOLES más estudiados es el resveratrol, presente en varias clases de frutas, como por ejemplo uvas, arándanos, frambuesas y moras. Se ha sugerido la utilización del resveratrol para promover el envejecimiento "saludable" y para extender la vida a través de la activación de las sirtuinas (deacetilasas de histonas).**

moras. Se ha sugerido el uso del resveratrol para promover el envejecimiento saludable y para extender la vida, posiblemente a través de la activación de las sirtuinas, que son deacetilasas de histonas. Sin embargo, no se han podido confirmar en humanos los resultados positivos para este polifenol encontrados en levadura y en ratón. De hecho, la compañía farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK) suspendió, y más tarde terminó, un pequeño ensayo clínico sobre el resveratrol por falta de eficacia y por cuestiones de seguridad. La compañía Elysium ha introducido sobre bases experimentales mucho más débiles, como suplemento para uso en humanos, la forma metilada del resveratrol, el pterostilbeno, compuesto en el que son especialmente ricos los arándanos. Lo han combinado en una misma píldora, *Basis*, con el ribósido de nicotinamida. La biodisponibilidad del pterostilbeno es mayor que la del resveratrol. El ribósido de nicotinamida debería actuar como precursor del NAD<sup>+</sup>, cofactor que se supone declina a medida que envejecemos. Aunque en los anuncios de *Basis* se dice que está clínicamente probado que aumenta los niveles de NAD<sup>+</sup>, ninguna de las afirmaciones sobre las acciones de *Basis* se ha probado en humanos, Sea fraude, exceso de confianza en la bioquímica celular o una intuición extraordinaria lo que esté

detrás de las afirmaciones hechas para este y otros polifenoles, lo cierto es que demasiadas de dichas afirmaciones no se corresponden con hechos probados. ¿Cuál es la razón por la que científicos de renombre abandonan el laboratorio por el mercado? La revista científica *Nature* ha publicado: "El mercado mundial de antioxidantes, que va desde los alimentos y bebidas hasta los aditivos para piensos, crecerá de 2.100 millones de dólares en 2013 a 3.100 millones de dólares en 2020. (*Nature*, 528, 2015, 322). ¿Es esta una respuesta plausible?

La revista *Scientific American* ha publicado el título "El mito de los antioxidantes" (*Moyer, 2013*), pero también la revista *Nature* (*Scudellari, 2015*), bajo el título "Los mitos de la ciencia que no morirán", ha publicado como Mito 2 la frase "Los antioxidantes son buenos y los radicales libres son malos", continuando con: "Las creencias falsas y la ilusión sobre la experiencia humana son comunes. Están haciendo daño a la gente y frenando la ciencia". Barry Halliwell, uno de los pioneros en el desarrollo de antioxidantes contra el estrés oxidativo, escribió: "Impulsada por la industria, existe una obsesión pública por los antioxidantes, que se equiparan a moléculas seguras y saludables que se deben tragar a megadosis como suplementos o en alimentos enriquecidos. A veces son buenos para usted, pero a veces pueden no serlo y en algunas circunstancias los prooxidantes pueden ser mejores para usted" (*Gutteridge y Halliwell, 2010*).

Con la demolición del uso de antioxidantes contra el estrés oxidativo ha llegado el tiempo de acabar con el concepto mismo de estrés oxidativo. Recientemente, el estrés oxidativo ha sido dividido por el mismo padre del concepto de "estrés oxidativo", Helmut Sies, en dos eventos diferentes, el "eustrés oxidativo" y el "disestrés oxidativo". El primero se define como "señalización redox" y al último se le llama también "daño oxidativo". En pocas palabras, la señalización redox y el daño oxidativo han matado el concepto vago de estrés oxidativo (*Sies et al., 2017*).

En conclusión, las moléculas que son antioxidantes químicos no parecen funcionar *in vivo* debido a esta propiedad: si tienen un efecto dentro de nuestro cuerpo no es por sus propiedades antioxidantes sino por su capacidad de unirse a dianas involucradas en la señalización celular y la modulación génica.

¿Son drogas maravillosas? Para el  $\alpha$ -tocoferol hay evidencia de algunos efectos biológicos en los seres humanos, pero ciertamente no de que sea un medicamento curalotodo. Para los polifenoles, no hay evidencia de efectos importantes en los seres humanos,

aunque no puede excluirse la existencia de algunos efectos menores a largo plazo; ciertamente hace falta más investigación.

¿Son todos los antioxidantes pura charlatanería? Las manifestaciones del pasado de que el  $\alpha$ -tocoferol era una panacea se han vuelto con el tiempo más razonables, limitando la eficacia de esta vitamina a situaciones precisas, no caracterizadas por el daño oxidativo. Para otros antioxidantes podría haber algo, pero todavía está por descubrir. Sin embargo, están por sustanciar la mayoría de las afirmaciones hechas por un agresivo y multimillonario mercado de antioxidantes prometiendo prevención y propiedades curativas para estos compuestos. El ejemplo más claro de este comportamiento poco ético es el del acetato de  $\alpha$ -tocoferol, presente en aproximadamente 35.000 productos cosméticos como un agente acondicionador natural de la piel y antioxidante, indispensable también para los labios, el cabello y el cuero cabelludo. En su forma de éster del ácido acético la función antioxidante del acetato de  $\alpha$ -tocoferol está obviamente ausente y las esterases de la piel son incapaces de hidrolizar el acetato de  $\alpha$ -tocoferol al antioxidante  $\alpha$ -tocoferol. Por tanto, el acetato de  $\alpha$ -tocoferol de los productos cosméticos no está actuando como un antioxidante. ¿Hace algo bueno o algo malo? No hay datos científicos disponibles, así que crucemos los dedos. ■

## PARA LEER MÁS

- Azzi A, 2007. Oxidative stress: A dead end or a laboratory hypothesis? *Biochem Biophys Res Commun* 362 (2), 230-2.
- Azzi A, 2017. Many tocopherols, one vitamin E. *Mol Aspects Med* 58, en prensa.
- Azzi A, Davies KJ, Kelly F, 2004. Free radical biology - terminology and critical thinking. *FEBS Lett* 558 (1-3), 3-6.
- Doonan R, McElwee JJ, Matthijssens F, Walker GA, Houthoofd K, Back P, Matscheski A, Vanfleteren JR, Gems D, 2008. Against the oxidative damage theory of aging: superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev* 22 (23), 3236-41.
- Gutteridge JM, Halliwell B, 2010. Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. *Biochem Biophys Res Commun* 393 (4), 561-4.
- Moyer MW, 2013. The myth of antioxidants. *Sci Am* 308 (2), 62-7.
- Pérez VI, Van Remmen H, Bokov A, Epstein CJ, Vijg J, Richardson A, 2009. The overexpression of major antioxidant enzymes does not extend the lifespan of mice. *Aging Cell* 8 (1), 73-5.
- Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C, 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 4 (2), 89-96.
- Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Klötting N, Birringer M, Kiehnkopf M, Stumvoll M, Kahn CR, Bluher M, 2009. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 (21), 8665-70.
- Scudellari M, 2015. The science myths that will not die. *Nature* 528 (7582), 322-5.
- Sies H, Berndt C, Jones DP, 2017. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*, en prensa.