



Antioxidantes en asma: polifenoles

Antioxidants in asthma: polyphenols.

Francisco Ayala-Mata,¹ Columba Citlalli Barrera-Mendoza,² Christian Cortés-Rojo,³ Rocío del Carmen Montoya-Pérez,⁴ Martha Estrella García-Pérez,⁵ Alain R Rodríguez-Orozco⁶

Resumen

El asma es una enfermedad relacionada con estrés oxidativo. Los practicantes de la medicina alternativa han usado plantas que tienen altas concentraciones de polifenoles en el tratamiento de pacientes con asma. Este artículo revisa la administración de antioxidantes no vitamínicos en pacientes con asma, con insistencia en los polifenoles. Se realizó una búsqueda en Google Scholar y en la base de datos de RIMA de Astra Zeneca con las palabras clave y frases "asthma and flavonoids", "antioxidant therapy in asthma", "resveratrol and asthma" y "polyphenols and asthma". Se priorizó la búsqueda de estudios experimentales en modelos animales y de estudios en humanos. Existe tendencia a aceptar los efectos favorables de los polifenoles en pacientes con asma. La mayor parte de la información es más consistente en trabajos experimentales realizados en animales que cuando se comparan entre sí los pocos estudios clínicos en humanos. La interpretación de los estudios a partir de experiencias con la dieta tiene el inconveniente que el tipo y concentración de polifenoles cambia entre poblaciones y depende de regiones geográficas. Es recomendable diseñar estudios con gran cantidad de personas para evaluar la contribución de la terapia con polifenoles en sujetos con asma en profilaxis y en manejo de crisis y en terapias para el control de la enfermedad a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: antioxidantes, estrés oxidativo, asma, flavonoides, polifenoles.

Abstract

Asthma is a disease related to oxidative stress. Practitioners of alternative medicine have used plants that have high concentrations of polyphenols in the treatment of patients with asthma. This paper reviews the use of non-vitamin antioxidants in asthma, with emphasis in polyphenols. A search was made in Google Scholar and in the RIMA database of Astra Zeneca with the keywords and phrases "asthma and flavonoids", "antioxidant therapy in asthma", "resveratrol and asthma" and "polyphenols and asthma". We prioritized the search for experimental studies in animal models and studies with humans. There is a tendency to accept the favorable effects of polyphenols in asthma. Most of the information is more consistent in experimental work on animals than when comparing experiences among the few clinical studies in humans. The interpretation of studies from dietary experiences has the drawback that the type and concentration of polyphenols changes between populations and depends on geographical regions. It is advisable to design studies with a large number of people to evaluate the contribution of polyphenols in subjects with asthma in prophylaxis, crisis management and long-term disease control therapies.

KEYWORDS: antioxidants, oxidative stress, asthma, flavonoids, polyphenols.

¹ Doctor en Ciencias Quimicobiológicas.

² Doctora en Ciencias Biomédicas y Biotecnología Molecular. Instituto de Investigación Científica en Temas de Familia, Alergia e Inmunología IAP, Morelia, Michoacán, México.

³ Doctor en Ciencias Biológicas. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas.

⁴ Doctora en Ciencias Biomédicas. Laboratorio de fisiología muscular. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas.

⁵ Doctora en Farmacia. Área de Farmacia. Facultad de Químico Farmacobiología.

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

⁶ Médico Inmunólogo y Doctor en Ciencias en Biomedicina Molecular, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México. Instituto de Investigación Científica en Temas de Familia, Alergia e Inmunología IAP, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: 2 de junio 2018

Aceptado: 3 de julio 2019

Correspondencia

Alain R Rodríguez Orozco
rodriguez.oroazco.ar.2011@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ayala-Mata F, Barrera-Mendoza CC, Cortés-Rojo C, Montoya-Pérez RC y col. Antioxidantes en asma: polifenoles. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):223-234.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2291>

ANTECEDENTES

Existen pocos estudios de las contribuciones de los antioxidantes no vitamínicos en la terapia de pacientes con asma. El número de personas diagnosticadas con asma ha venido creciendo en los últimos años, convirtiéndose en un problema de salud en todo el mundo.¹ En la actualidad, existen diversas opiniones de la elevada incidencia de este padecimiento. Por un lado, hay quien argumenta que esto se debe al cambio en el estilo de vida que se tiene. Por ejemplo, respecto a los hábitos alimenticios, el consumo de alimentos ricos en antioxidantes es muy escaso, principalmente de frutas y verduras.²⁻⁶ Aunado a estos cambios, está el sedentarismo,⁷ la contaminación y exposición a los rayos ultravioleta, que son factores que promueven el estrés oxidativo, y también aspectos genéticos.⁸ Por otro lado, hay autores que afirman que el cambio en la dieta no tiene relación alguna en esta epidemia, incluso, hay quienes postulan que una dieta alta en antioxidantes está vinculada negativamente con el asma.⁹ Existen reportes que indican que los valores elevados de estos compuestos favorecen la aparición o complicación de otras enfermedades como el cáncer.¹⁰ Este trabajo se realizó con el propósito de comentar la administración de antioxidantes en pacientes con asma.

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es el desequilibrio en el que predominan las especies reactivas de oxígeno sobre los antioxidantes (**Figura 1**) y está estrechamente relacionado con la respuesta inflamatoria.

Durante la inflamación de vías aéreas ocurre activación de las células T cooperadoras (Th2) con la liberación de algunas interleucinas, como IL-1 β , IL-4, IL-5 e IL-6, así como del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y que contribuye a la secreción de moco e hipersensibilización de las vías aéreas, al reclutamiento de eosinófilos y ge-

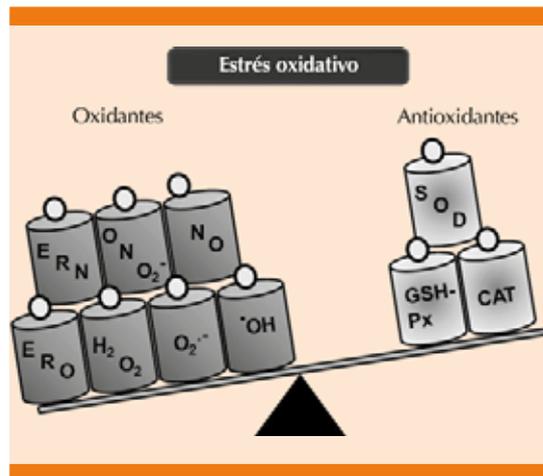


Figura 1. Estrés oxidativo, desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes.

neración de especies reactivas de oxígeno. Todo esto se relaciona con la producción de IgE.^{11,12}

Los radicales libres son productos del metabolismo celular.^{13,14} Estas especies químicas tienen un electrón desapareado en sus orbitales externos, por lo que son altamente inestables y al reaccionar con moléculas del organismo causan daño celular. Las especies reactivas de oxígeno pueden ser o no radicales libres, algunas son intermediarios de radicales libres. Durante la respuesta inflamatoria se producen anión superóxido (O₂⁻) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂), que mediante la reacción de Fenton forma el radical hidroxilo (*OH), además, el H₂O₂ puede formar ácido hipocloroso (HOCl).^{15,16} Con el O₂⁻ y el óxido nítrico (NO)^{10,17} puede formarse peroxinitrito ONO₂⁻, que puede formar el anión radical carbonato (CO₃⁻) al reaccionar con el CO₂ del organismo, todo esto hablando en condiciones fisiológicas.^{15,16} Muchas de estas reacciones usan como catalizadores a los metales Fe y Cu, principalmente.¹⁸ Se ha propuesto que las personas con asma tienen deficiencia importante de antioxidantes, lo que en conjunto con el estrés oxidativo conduce a mal funcionamiento de los pulmones.

Estos últimos son susceptibles a daños generados por las especies reactivas de oxígeno de origen exógeno provenientes de la contaminación y de fumar y de origen endógeno producidas por neutrófilos, eosinófilos y macrófagos¹⁹ con la consecuente liberación de citocinas Th2 (IL-5, IL-9, IL-13).²⁰ Las especies reactivas de oxígeno pueden reaccionar con los lípidos de la membrana celular, produciendo peroxidación de lípidos. El malonaldehído y el 4-hidroxi-nonenal (4-HNE), entre otros, son productos de esta oxidación, lo que se relaciona con daño oxidativo. Asimismo, también pueden producirse cambios importantes en las estructuras terciarias de las proteínas y en el ADN, que terminan generando cambios que alteran el funcionamiento celular. En condiciones extremas de estrés oxidativo, se dificulta el funcionamiento mitocondrial y hay disminución en el aporte de energía (ATP).²¹ Los sistemas antioxidantes endógenos y exógenos tienen como función prevenir el daño celular inhibiendo las especies reactivas de oxígeno.

Antioxidantes endógenos

En el cuerpo existen diferentes maneras para contrarrestar el posible efecto negativo de las especies reactivas de oxígeno y las especies reactivas de nitrógeno^{22,23} mediante sistemas endógenos, entre ellos están los sistemas enzimáticos de la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GSH-Px) y catalasa (CAT).^{17,18,24-27} El mecanismo de acción del complejo enzimático SOD se ilustra en la **Figura 2**.

Existen tres isoformas de la SOD ya caracterizadas, éstas son la CuZn-SOD (SOD1), que se encuentra en el citoplasma y que usa como cofactor el Cu y el Zn; Mn-SOD (SOD2), que se localiza en la mitocondria, y la SOD3, localizada en el espacio extracelular. En conjunto, este sistema resulta decisivo para eliminar el $O_2^{\cdot-}$ que existe en exceso.³⁰ Por ejemplo, durante la respuesta inflamatoria este complejo enzimático

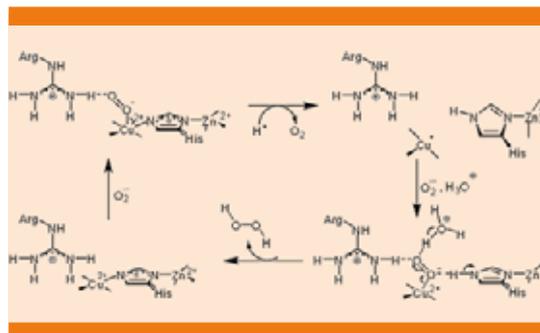


Figura 2. Mecanismo de acción del complejo enzimático superóxido dismutasa para metabolizar el $O_2^{\cdot-}$, generando H_2O_2 propuesto por Tainer.²⁸ Editada de Havsteen.²⁹

convierte el $O_2^{\cdot-}$ en oxígeno molecular (O_2) y H_2O_2 (**Figura 2**), que puede ser reducido a H_2O y O_2 por el complejo enzimático (CAT) o el GSH-Px. Éste también es capaz de reducir peróxidos orgánicos. De este último complejo se conocen cinco isoenzimas, de la GSH-Px1 a la GSH-Px5, todas actúan sobre diferentes sustratos y aunque participan en la eliminación del H_2O_2 , no tienen el papel principal en esta reacción, que es ejecutado de manera eficiente por el complejo CAT, exhibiendo gran capacidad para metabolizar una elevada cantidad del peróxido (**Figura 3**).³¹

Los mecanismos endógenos que trabajan como respuesta al estrés oxidativo se complementan con los de origen exógeno, que pueden ser vitamínicos o no vitamínicos y que se obtienen a través de la dieta.

Entre los de origen exógeno es interesante dedicar un espacio a la ozonoterapia. A pesar de que el ozono (O_3) es considerado un contaminante del medio ambiente y que la exposición prolongada a este gas triatómico puede agravar de manera importante los síntomas del asma, incluso, causar este padecimiento respiratorio,³² también parece ofrecer una alternativa para tratar el estrés oxidativo al ser administrado por la vía y dosis adecuadas^{33,34} en pacientes que padecen

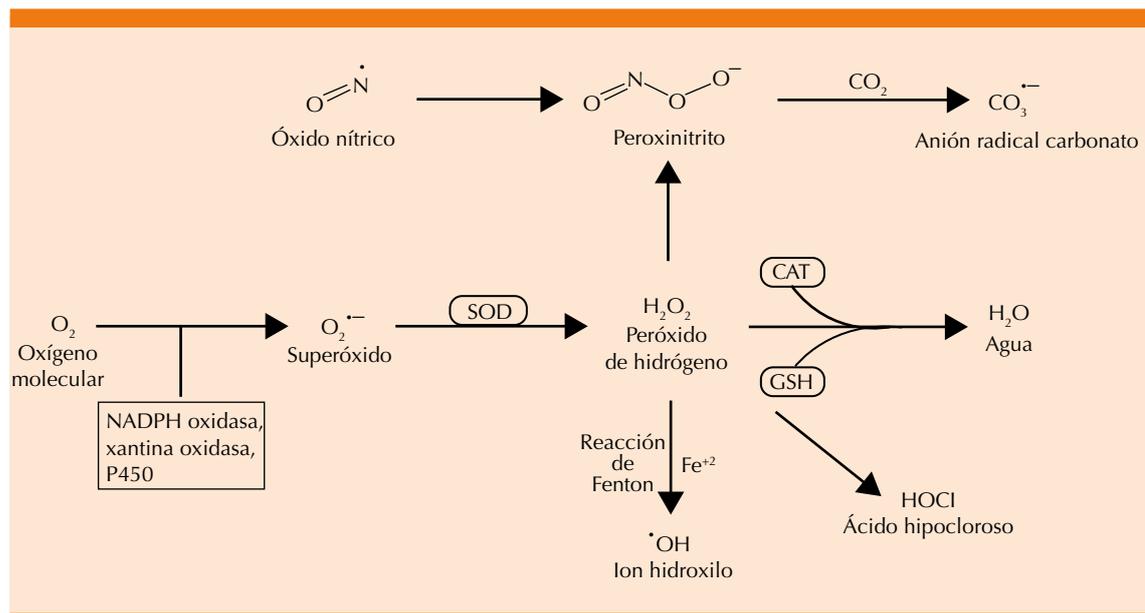


Figura 3. Síntesis de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y acción de los sistemas antioxidantes endógenos para metabolizarlas. Editada de Burton.¹⁷

asma u otras enfermedades inflamatorias, entre ellas las enfermedades autoinmunitarias. Uno de los aspectos en que se sustenta su administración en pacientes con asma es una acción inmunomoduladora,^{35,36} pues el ozono disminuye los valores de IgE en modelos animales y favorece el metabolismo del oxígeno mediante el ciclo de Krebs,³⁴ lo que conduce a la generación de $NADH_2$ y $NADPH_2$, que son importantes para restaurar los sistemas oxidantes y la generación de ATP; además, promueve la activación de los sistemas enzimáticos antioxidantes endógenos, la SOD, CAT y GSH-px.³⁷ La acción más destacada de la ozonoterapia es la activación de sistemas antioxidantes y respecto a este tema existe un estudio experimental reciente³² en el que se evaluó el daño celular oxidativo y la actividad antioxidante en ratones sanos y asmáticos después de exponerlos a una dosis de ozono de 2 ppm durante 3 h en un periodo de 21 días. En el grupo de ratones con asma se encontraron valores muy elevados de 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE), compuesto que está relacionado con

la peroxidación de lípidos, clara señal de la existencia de estrés oxidativo grave; en cambio, este valor fue apenas perceptible en ratones no asmáticos.

Durante el tratamiento con ozono, el número de células totales, eosinófilos, linfocitos y macrófagos disminuyó de manera importante en el modelo de ratones asmáticos y en el de no asmáticos. En cuanto a la actividad antioxidante, se observó que ésta fue mayor en ratones asmáticos que en ratones no asmáticos, pues se encontraron elevados los valores de Nrf-2 (factor nuclear eritroide-2), que es un factor de transcripción regulador de la resistencia celular a los oxidantes;^{38,39} aunado a esto, se obtuvieron valores incrementados de la GST, por primera vez vigilados después de la exposición al ozono; caso contrario a lo que observaron Comhair y colaboradores,⁴⁰ quienes indujeron una crisis asmática en personas tras la exposición a un antígeno y los pacientes mostraron actividad antioxidante de la SOD disminuida. Si bien



es cierto que son dos estudios experimentales diferentes, lo destacado es la disminución de la SOD durante el ataque asmático, mientras que con la administración de ozono se vio beneficiada la actividad antioxidante de los sistemas endógenos, proyectando así la terapia con ozono como una probable alternativa para el control del asma.

En esta revisión nos concentraremos en los estudios orientados a la evaluación de antioxidantes no vitamínicos, en particular en los derivados polifenólicos.

Alternativas terapéuticas: polifenoles

En los últimos años se ha incrementado el uso de terapias alternativas naturistas para tratar varias enfermedades inflamatorias, así se ha recurrido a plantas medicinales, tomando infusiones o ingiriendo frutas, verduras, vino tinto y alimentos ricos en polifenoles.⁴¹⁻⁴⁶ Éstos se han estudiado ampliamente debido a sus propiedades antioxidantes, considerándoseles benéficos para la salud en enfermedades cardiovasculares, asma, diabetes y cáncer.⁴⁷ Un fenol es un grupo hidroxilo (-OH) ligado a un grupo fenilo (Ph-), si un grupo fenilo tiene más de un hidroxilo se le llama polifenol. Los polifenoles son metabolitos secundarios de las plantas y se clasifican químicamente como ácidos fenólicos, flavonoides, lignanos y estilbenos (**Figura 4**).^{47,48}

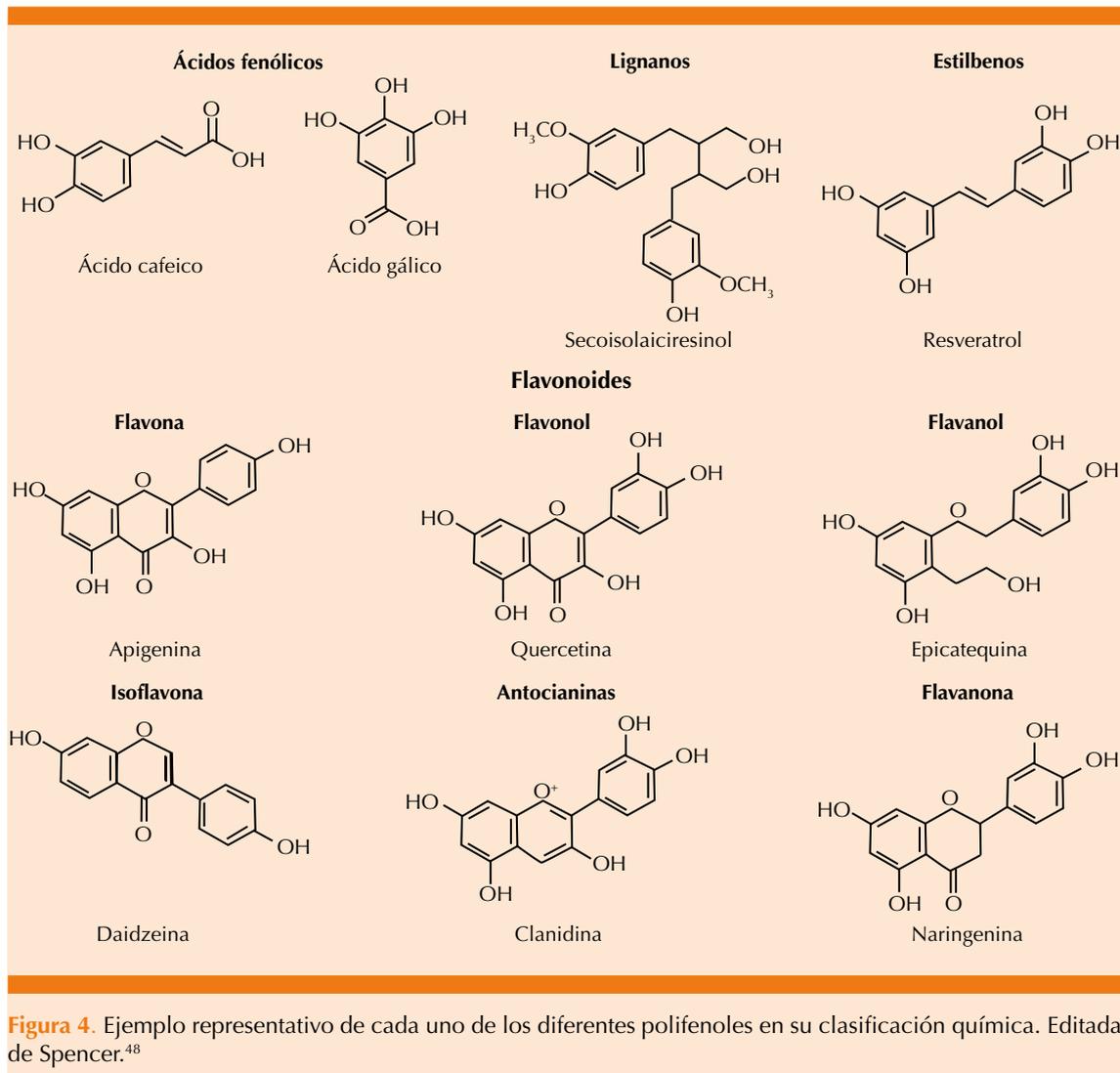
Flavonoides

Los flavonoides son los polifenoles más abundantes en las plantas; éstos tienen dos grupos fenilo y un heterociclo y se clasifican en flavonas, flavonoles, flavanoles, isoflavonas, antocianinas y flavanonas.⁴⁸ Los flavonoides tienen como precursor a la fenilalanina²⁹ y han resultado ser interesantes antioxidantes por su cómodo uso en medicina (**Figura 5**).²⁹ Esto ha llamado poderosamente la atención de los grupos de

investigación y de la industria farmacéutica para realizar pruebas biológicas y desarrollar fórmulas farmacéuticas con el fin de comercializarlo como suplemento alimenticio. Se ha reportado su administración en pacientes con cáncer y enfermedades cardiovasculares.⁴⁹⁻⁵¹

También se han aprovechado con éxito las propiedades antioxidantes de estos compuestos en pacientes con padecimientos autoinmunitarios y con asma.^{52,53} Se ha reportado su administración en asma como alternativo a la terapia farmacológica convencional de la enfermedad.⁵²

Un estudio realizado en poco más de 10,000 adultos en diferentes regiones de Finlandia,⁵⁴ a quienes se aplicó un cuestionario de su dieta diaria hasta conseguir un historial sobre la alimentación, permitió determinar que los principales flavonoides encontrados en la dieta de esta comunidad eran caemferol, quercetina, mirecetina e isohamnetina, apigenina, luteonina, hesperetina, naringenina y eriodictiol. Se propuso que el consumo de alimentos ricos en flavonoides, en particular quercetina, presente en la manzana, pudiera disminuir la incidencia de asma. Sin embargo, en un estudio similar realizado en Londres, Inglaterra,⁵⁵ en el que se consideraron algunos flavonoides descritos en el estudio anterior, no se encontró evidencia contundente de los beneficios que trae la ingesta de éstos a través de la dieta. Mientras tanto, en animales sensibilizados con OVA y con una dosis de administración de 8 o 16 mg/kg de quercetina, se observó la reducción importante del número de eosinófilos, así como de las concentraciones de IL-4 e IL-5 en lavado broncoalveolar.⁵⁶ Sumado a esto, se ha descrito que la quercetina no sólo inhibe satisfactoriamente la liberación de histamina, sino también afecta la producción de citocinas inflamatorias y limita la liberación de infiltrado inflamatorio celular a las vías aéreas.⁵⁷⁻⁶⁰ En este contexto, recientemente, en la Unión Europea se realizó



un amplio estudio en 55,000 adultos con límites de edad de 15 hasta 75 años para determinar si el consumo de frutos ricos en antioxidantes, sean vitamínicos o no, reducían la prevalencia del asma. Los resultados encontrados en este estudio no mostraron solidez para afirmar que el consumo de antioxidantes provenientes de la dieta se podía relacionar positivamente con alivio de los síntomas y signos del asma.⁵⁹ Asimismo, la naringutina, un flavonoide que se puede encontrar en cítricos y que en dosis de 10 mg/kg condujo a la reducción significativa

del número de eosinófilos en sangre periférica e IgE, también redujo la liberación de histamina y de IL-4. Esto sugiere su administración como alternativa para contrarrestar el proceso inflamatorio en asma, aun cuando no demostró disminuir la IL-5.⁶¹

Continuando con los flavonoides, en otro estudio con dosis administradas de 100 y 200 mg/kg de geraniol en un modelo murino, se observó la disminución de IgE en suero y de citocinas Th2 (IL-4, IL-5 y IL-13), además de disminuir la

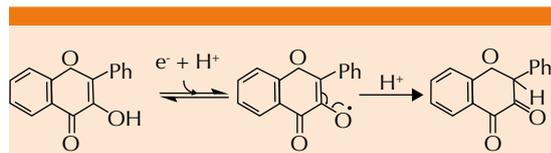


Figura 5. Mecanismo de acción antioxidante de los flavonoides para eliminar radicales libres. Editada de Havsteen.²⁹

liberación de infiltrado de eosinófilos, macrófagos y neutrófilos en vías aéreas.⁶² Otro estudio demostró que el extracto etanólico de la planta *Desmodium molliculum*, rica en flavonoides, a una concentración de 500 mg/kg de peso reduce las concentraciones de IgE y la inflamación durante el episodio asmático a un nivel similar al que lo hace la dexametasona (2 mg/kg), probablemente mediante la inhibición de las citocinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-8, entre otros factores inflamatorios; también se encontró que las concentraciones de IgE se reducían notablemente.⁶³ En un estudio de laboratorio se identificaron los flavonoides isoliquiritigenina, 7,4'-dihidroxi-flavona (7,4'DHF) y liquiritigenina en la fórmula de medicina herbaria ASHMI™, cuya fuente es *Glycyrrhizauralensis*. De los tres flavonoides evaluados la 7,4'-DHF resultó ser el flavonoide más potente, con éste se logró la disminución de IL-4 e IL-13 en células de pulmón de ratones tratados con 6.0 µg/día de este flavonoide, mientras que el IFN-γ se vio aumentado; impresiona haber conducido al restablecimiento del equilibrio Th1/Th2.⁶⁴

La administración de 20 mg/kg de sacuranetina, una flavona, mostró ser eficaz en la disminución de anticuerpos IgE. De manera similar que otros flavonoides, ésta redujo las concentraciones de citocinas Th2 e incluso del factor nuclear NF-κB de manera similar a la que lo hacen los corticosteroides.⁶⁵ Hace poco se realizó un estudio en el que se reportaron resultados alentadores con un extracto de *Vitis vinifera L*, que es rico en los

polifenoles ácido gálico y resveratrol. La inducción de la respuesta inflamatoria en las ratas se llevó a cabo con OVA, además, se comparó con dexametasona, un potente antiinflamatorio. Los mejores resultados se mostraron con la concentración del extracto de 42.5 mg/kg, con la que se consiguió reducir las citocinas IL-1β, IL-4, IL-5, TNF alfa y las concentraciones de LTD4 (leucotrienos D4). Asimismo, se consiguió disminuir los valores de NO e histamina sin lograr ser mejor su efectividad que la mostrada por el corticoesteroide control que se administró a dosis de 2.5 mg/kg. Estos resultados alentadores permiten sugerir nuevos estudios controlados en humanos.⁵⁷ Por último, en lo que respecta a flavonoides, este año, en un modelo animal se reportó la actividad antiasmática de la baicaleína (10 mg/kg), la wogonina (10 mg/kg) y un extracto de *S. baicalensis* (200 mg/kg), en la que se han identificado cerca de 60 flavonoides. Se encontró que el número de eosinófilos, linfocitos y macrófagos se redujo notablemente con los tres tratamientos, la baicaleína dio los mejores resultados, es decir, el valor más bajo en cuanto al número total de células generadoras de especies reactivas de oxígeno, comparado con el extracto de *S. baicalensis*, rico en flavonoides. Resulta interesante este dato pues, aunque la baicaleína se encuentra en el extracto de *S. baicalensis*, quizás la concentración administrada no sea la misma que la del extracto o tal vez exista un efecto antagónico con el resto de los flavonoides encontrados en ese extracto. Los resultados conseguidos con la baicaleína fueron semejantes a los obtenidos con dexametasona que se administró a dosis de 1.25 mg/kg. Los datos colectados en el estudio condujeron a los autores a concluir que la administración de estos flavonoides pudiera restablecer el equilibrio entre las citocinas Th1 y Th2, porque el perfil de citocinas Th2 predominante en asma es sustituido por uno en el que disminuyen las citocinas de este perfil y aumentan las del Th1, lo que se relaciona con disminución del proceso inflamatorio de las vías aéreas.¹²

Otros polifenoles

El resveratrol es un estilbeno ampliamente estudiado. Éste se localiza en árboles, cacahuates y en las uvas; existe gran cantidad de trabajos que respaldan su actividad biológica.⁶⁶⁻⁶⁸ En lo que concierne al asma, se sabe que es capaz de reducir las concentraciones de citocinas Th2 y la secreción en mucosas de las vías aéreas.⁶⁹ Se ha demostrado que la administración del resveratrol (30 mg/kg) en ratones reduce de manera importante las concentraciones de Th2 y IL-4, IL-5, IgE e IgG2a en plasma, lo que favorece el control del asma.⁶⁹ Se han mostrado efectos favorables del resveratrol con resultados discretos pero que se dirigen a la reducción de la respuesta hiperreactiva en vías aéreas que conlleva a la inflamación.⁷⁰

El efecto protector del resveratrol, aislado de *Vitis amurensis Rupr*, quedó de manifiesto en un trabajo realizado en ratones, en el que se administró por vía oral a la concentración de 50 mg/kg, y redujo los valores de IL-6, IL-17, TGF- β (factor de crecimiento transformante beta) y TNF- α .⁷¹ En el mismo sentido, otro estudio similar y de reciente ejecución⁷² en ratones con obesidad aclaró que, además de reducir algunas citocinas inflamatorias, el resveratrol también limitó la expresión de la enzima iNOS que funciona en la síntesis de NO, que conduce a la formación de especies reactivas de nitrógeno.⁷¹ En ese mismo año también se documentó que el resveratrol suprimió la producción de moco en un modelo murino de asma.⁷³

Por último, la curcumina es un ácido fenólico derivado del ácido cafeico que ha demostrado ser buen antioxidante. Al ser evaluada en rinitis alérgica se encontraron efectos como la disminución de las concentraciones de histamina e IgE, así como la supresión de citocinas implicadas en el proceso inflamatorio, como son TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8.^{74,75} Hace poco se encontró evidencia

contundente de los efectos benéficos que tiene la curcumina en la mejoría del flujo nasal en personas que padecen rinitis alérgica y que podría evolucionar hacia asma; el estudio se efectuó con 129 pacientes a quienes se les suministró curcumina durante dos meses y se observó la reducción notable de algunas citocinas proinflamatorias, como la IL-4, IL-8 y TNF- α en células mononucleares, y una clara disminución de los síntomas de la rinitis, como rinorrea, estornudos y obstrucción.⁷⁴ Se ha documentado que, en estudios *in vitro*, la curcumina es capaz de inhibir la peroxidación de lípidos al ser inducida mediante la reacción de Fenton, pues su capacidad quelante evita que el metal, ya sea Fe⁺² o Cu⁺², se incorpore a la reacción.⁷⁶ Existen estudios que permiten aclarar mecanismos de acción de la curcumina, como el incremento de los niveles de respuesta de los antioxidantes endógenos, como GSH,⁷⁷ y el aumento de NAPH, que favorece la generación de ATP.^{77,78}

CONCLUSIONES

Existe un interés creciente por evaluar la administración de antioxidantes naturales en pacientes con asma; su manejo a través de la dieta, su perfil de seguridad y la eficacia en modelos animales, al igual que la menor incidencia de asma en poblaciones que consumen dietas ricas en polifenoles son algunos aspectos que merecen ser considerados. Se recomienda realizar estudios comparados en distintas poblaciones pero con el mismo polifenol y a iguales dosis para evaluar la contribución de éstos en el tratamiento de pacientes con asma; también es necesario considerar condiciones farmacogenéticas de respuesta.

Es difícil encontrar estudios con objetivos similares para comparar los efectos de polifenoles entre distintas poblaciones y evaluar el efecto protectogénico en asma porque el consumo de éstos varía de región a región en lo que respecta



a cantidades y tipos de éstos y también porque muchas variables metabólicas están relacionadas con la genética y epigenética de estas poblaciones y, por tanto, con respuestas a fármacos y antioxidantes de la dieta.

Con la información actual de que disponemos, es difícil pensar en realizar un metanálisis o alguna revisión sistemática extensa que aporte más luz acerca de la administración de polifenoles en pacientes con asma, porque para lograr la comparación entre los ensayos publicados, además de los inconvenientes señalados, se requiere la medición de diferentes marcadores inflamatorios entre ensayos, hay poca información acerca del papel de neuropéptidos, esteroides endógenos y respuesta a catecolaminas y, por otro lado, la mayor experiencia se ha recopilado a través de mediciones hechas en modelos animales y se sabe que en el humano los estímulos desencadenantes del asma son más complejos que en modelos animales y que incluyen moléculas de los sistemas nervioso y endocrino, además de factores culturales condicionantes de estrés y trastornos emocionales.

Esta revisión persigue fomentar el interés en el estudio del papel de los antioxidantes naturales en el asma como herramienta accesoria al tratamiento actual o incluso evaluar su administración profiláctica en sujetos con fondo atópico.

REFERENCIAS

- Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc* 2011;111:258-268. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2010.10.048>
- Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol* 2015;15:308-322.
- Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol* 2006;6:869-874.
- Patel S, Murray CS, Woodcock A, et al. Dietary antioxidant intake, allergic sensitization and allergic diseases in young children. *Allergy* 2009;64:1766-1772.
- Allan K, Kelly FJ, Devereux G. Antioxidants and allergic disease: a case of too little or too much? *Clin Exp Allergy* 2009;40:370-380. DOI:10.1111/j.1365-2222.2009.03413.x
- Feary J, Britton J. Dietary supplements and asthma: another one bites the dust. *Thorax* 2007;62:466-468. Disponible en: <http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/62/6/466.full.pdf>
- James AM, Collins Y, Logan A, et al. Mitochondrial oxidative stress and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:429-434. DOI: 10.1016/j.tem.2012.06.008
- Jesenak M, Zelieskova M, Babusikova E. Oxidative stress and bronchial asthma in children-causes or consequences? *Front Pediatr* 2017;5:162. DOI: 10.3389/fped.2017.00162
- Tabak C, Arts ICW, Smit HA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones. The MORGEN study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:61-64. DOI: 10.3390/antiox2030077
- Moreno-Macías H, Romieu I. Effects of antioxidant supplements and nutrients on patients with asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1237-1244. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.020
- Wood LG, Wark P, Garg ML. Antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol in airway disease. *Antioxid Redox Signal* 2010;13:1535-1548. DOI: 10.1089/ars.2009.3064
- Bui TT, Piao CH, Song CH, et al. Baicalein, wogonin, and *Scutellaria baicalensis* ethanol extract alleviate ovalbumin-induced allergic airway inflammation and mast cell-mediated anaphylactic shock by regulation of Th1/Th2 imbalance and histamine release. *Anat Cell Biol* 2017;50:124-134. DOI: 10.5115/acb.2017.50.2.124
- Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism* 2000;49:3-8.
- Sasikumar S, Ponniraivan K. A comprehensive and comparative study of anti-oxidant efficacy of different extracts of *Ionidium suffruticosum* by multiple *in-vitro* antioxidant assays. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2016;39:246-250. Disponible en: <http://globalresearchonline.net/journalcontents/v39-2/44.pdf>
- Kunwar A, Priyadarsini KI. Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health. *J Med Allied Sci* 2011;1:53-60. Disponible en: <https://www.ejmanager.com/mnsteps/154/154-1449484220.pdf>
- Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nature Chem Biol* 2008;4:278-286. DOI: 10.1038/nchembio.85
- Burton JB, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:287-299. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016
- González-Torres MC, Betancourt-Rule M, Ortiz-Mulliz R. Daño Oxidativo y Antioxidantes. *Bioquímica* 2000;25:3-9. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/576/57611797001.pdf>
- Waizel HS, Waizel BJ. Algunas plantas utilizadas en México para el tratamiento del asma. *An Orl Mex* 2009;54:145-

171. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2009/aom094f.pdf>
20. Elias JA, Lee CG, Zheng T, et al. New insights into the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest* 2003;111:291-297. DOI: 10.1172/JCI17748
 21. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. *J Biol Chem* 1997;272:19633-19636.
 22. Bishopp A, Sathyamurthy R, Manney S. et al. Biomarkers of oxidative stress and antioxidants in severe asthma: A Prospective Case-Control Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:445-451. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.02.004>
 23. Anes AB, Nasr HB, Fetoui H, et al. Alteration in systemic markers of oxidative and antioxidative status in Tunisian patients with asthma: relationships with clinical severity and airflow limitation. *J Asthma* 2016;53:227-237. DOI: 10.3109/02770903.2015.1087559
 24. Olsvik PA, Kristensen T, Waagbø R, et al. mRNA expression of antioxidant enzymes (SOD, CAT and GSH-Px) and lipid peroxidative stress in liver of Atlantic salmon (*Salmo salar*) exposed to hyperoxic water during smoltification. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2005;141:314-323. DOI: 10.1016/j.cbpc.2005.07.009
 25. Aruoma OL. Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants in Human Health and Disease. *J Am Oil Chem Soc* 1998;75:199-212.
 26. Olivares-Corichi IM, Guzmán-Grenfell AM, Sierra-Vargas MP, et al. Perspectivas del uso de antioxidantes como coadyuvantes en el tratamiento del asma. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005;18:154-161.
 27. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994;49:171-174.
 28. Tainer JA, Getzoff ED, Richardson JS, et al. Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase. *Nature* 1983;306:284-287.
 29. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:67-202.
 30. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med* 2002;33:337-349.
 31. Velikova V, Yordanov I, Edreva A. Oxidative stress and some antioxidant systems in acid rain-treated bean plants Protective role of exogenous polyamines. *Plant Science* 2000;151:59-66. DOI: 10.1016/S0168-9452(99)00197-1
 32. Kim YK, Koo SM, Kim K, et al., Increased antioxidant activity after exposure of ozone in murine asthma model. *Asia Pac Allergy* 2017;7:163-170. DOI: 10.5415/apallergy.2017.7.3.163
 33. Smith AJ, Oertle J, Warren D, et al. Ozone therapy: A critical physiological and diverse clinical evaluation with regard to immune modulation, anti-infectious properties, anti-cancer potential, and impact on anti-oxidant enzymes. *Open J Mol Integr Physiol* 2015;5:37-48. DOI: 10.4236/ojmip.2015.53004
 34. Turrent-Figueras J, Menéndez-Cepero SA. Ozonoterapia en el asma bronquial: bases terapéuticas para su aplicación. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas* 1998;29:161-164.
 35. Hernández-Rosales FA, Calunga-Fernández JL, Turrent-Figueras J, et al. Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma. *Arch Med Res* 2005;36:549-554. DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.04.021
 36. Zamora ZB, Borrego A, López OY, et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on TNF- α release and antioxidant-prooxidant intracellular balance in mice during endotoxic shock. *Mediators Inflamm* 2005;1:16-22. DOI: 10.1155/MI.2005.16
 37. Elvis AM; Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med* 2011;2:66-70. DOI:10.4103/0976-9668.82319
 38. Q Ma. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013; 53: 401-426. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320
 39. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress. *Med Gas Res* 2011;12:2-18. DOI: 10.1186/2045-9912-1-29
 40. Comhair SA, Bhatena PR, Dweik RA, et al. Rapid loss of superoxide dismutase activity during antigen-induced asthmatic response. *Lancet* 2000;355:624. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04736-4
 41. Castell M. Pérez-Cano FJ, Abril-Gil M, et al. Flavonoids on allergy. *Curr Pharm Des* 2014, 20, 973-987. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 2000;63:1035-1042.
 42. Regal JF, Fraser DG, Weeks CE, et al. Dietary phytoestrogens have anti-inflammatory activity in guinea pig model of asthma. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:372-378.
 43. Singh A, Holvoet A, Mercenier A. Dietary polyphenols in the prevention and treatment of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1346-1359. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03773.x
 44. Tanaka T. Flavonoids as complementary medicine for allergic diseases: current evidence and future prospects. *OA Alter Med* 2013;1:11. Disponible en: <http://www.oapublishinglondon.com/images/article/pdf/1378297752.pdf>
 45. Pier-Giorgio P. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 2000;63:1035-1042.
 46. Homma M, Minami M, Taniguchi C, et al. Inhibitory effects of lignans and flavonoids in saiboku-to, an herbal medicine for bronchial asthma, on the release of leukotrienes from human polymorphonuclear leukocytes. *Planta Med* 2000;66:88-91. DOI: 10.1055/s-0029-1243120. DOI: 10.1055/s-0029-1243120
 47. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease *Oxid Med Cell Longev* 2009;2:270-278. DOI: 10.4161/oxim.2.5.9498
 48. Spencer JP, Abd El Mohsen MM, Minihaane AM, Mathers JC. Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths,



- limitations and application in nutrition research. *Br J Nutr* 2008; 99:12-22
49. Kawai M, Hirano T, Higa S, et al. Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances. *Allergol Int* 2007;56:113-123. DOI: <https://doi.org/10.2332/allergolint.R-06-135>
 50. Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr* 2005;81:215S-217S. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/81/1/215S.full.pdf>
 51. Foti MC. Antioxidant properties of phenols. *J Pharm Pharmacol* 2007;59:1673-1685. DOI: 10.1211/jpp.59.12.0010
 52. Pałgan K, Bartuzi Z. The role of flavonoids in asthma. *Post Dermatol Alergol* 2011; 28:396-401. Disponible en: <https://www.termedia.pl/Review-paper-The-role-of-flavonoids-in-asthma,7,17691,1,1.html>
 53. Ferrandiz ML, Alcaraz MJ. Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. *Agents Actions* 1991;32:283-288.
 54. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002;76:560-568.
 55. Garcia V, Arts ICW, Sterne JAC, et al. Dietary intake of flavonoids and asthma in Adults. *Eur Respir J* 2005;26:449-452. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/7e17/b1745f7db3412caf11341a807c840c9b3c69.pdf>
 56. Park HJ, Lee CM, Jung ID, et al. Quercetin regulates Th1/Th2 balance in a murine model of asthma. *Int Immunopharmacol* 2009;9:261-267. DOI: 10.1016/j.intimp.2008.10.021
 57. Fortunato LR, Alves DF, Teixeira MM, et al. Quercetin: a flavonoid with the potential to treat asthma. *Braz J Pharm Sci* 2012;48:589-599. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/bjps/v48n4/v48n4a02>
 58. Arora P, Ansari SH, Najmi AK, et al. Investigation of anti-asthmatic potential of dried fruits of *Vitis vinifera* L. in animal model of bronchial asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:42. DOI: 10.1186/s13223-016-0145-x
 59. Ekpo OE, Pretorius E. Asthma, *Euphorbia hirta* and its anti-inflammatory properties. *S Afr J Sci* 2007;103:201-203. Disponible en: <http://www.scielo.org.za/pdf/sajs/v103n5-6/03.pdf>
 60. Garcia-Larsen V, Rhonda A, Potts JF, et al. Is fruit and vegetable intake associated with asthma or chronic rhino-sinusitis in European adults? Results from the Global Allergy and Asthma Network of Excellence (GA²LEN) Survey. *Clin Transl Allergy* 2017;7:3. DOI: 10.1186/s13601-016-0140-9
 61. Norihiko Funaguchi N, Ohno Y, Bai La BL, et al. Narirutin inhibits airway inflammation in an allergic mouse model. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:766-770. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04636.x
 62. Xue Z, Zhang XG, Wu J, et al. Effect of treatment with geraniol on ovalbumin-induced allergic asthma in mice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:506-513. DOI: 10.1016/j.anai.2016.03.029
 63. Acero-Carrión B, Millones-Sánchez E, Ticona-Rebagliati DI, et al. Actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de *Desmodium molliculum* en el modelo murino de asma. *CIMEL* 2012;17:62-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.23961/cimel.2012.172.263>
 64. Yang N, Patil S, Zhuge J, et al. *Glycyrrhiza uralensis* flavonoids present in anti-asthma formula, ASHMI™, inhibit memory Th2 responses *in vitro* and *in vivo*. *Phytother Res* 2013;27:1381-1391. DOI: doi: 10.1002/ptr.4862
 65. Toledo AC, Sakoda CP, Perini A, et al. Flavonone treatment reverses airway inflammation and remodeling in an asthma murine model. *Br J Pharmacol* 2013;168:1736-1749. DOI: 10.1111/bph.12062
 66. Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997;275:218-220.
 67. Bradamante S, Barengli L, Villa A. Cardiovascular protective effects of resveratrol. *Cardiovasc Drug Rev* 2004;22:169-188.
 68. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-κB, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J Immunol* 2000;164:6509-6519.
 69. Lee M, Kim S, Kwon OK, et al. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of resveratrol, a polyphenolic stilbene, in a mouse model of allergic asthma. *Int Immunopharmacol* 2009;9:418-424. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.01.005
 70. Royce SG, Dang W, Yuan G, et al. Resveratrol has protective effects against airway remodeling and airway hyper-reactivity in a murine model of allergic airways disease. *Pathobiol Aging Age Relat Dis* 2011;1:7134. DOI: 10.3402/pba.v1i0.7134
 71. Chen J, Zhou H, Wang J, et al. Therapeutic effects of resveratrol in a mouse model of HDM-induced allergic asthma. *Int Immunopharmacol* 2015;25:43-48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.01.013>
 72. André DM, Calixto MC, Sollon C, et al. Therapy with resveratrol attenuates obesity-associated allergic airway inflammation in mice. *Int Immunopharmacol* 2016;38:298-305. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.06.017
 73. Ni ZH, Tang JH, Chen G, et al. Resveratrol inhibits mucus overproduction and MUC5AC expression in a murine model of asthma. *Mol Med Rep* 2016;13:287-294. DOI: 10.3892/mmr.2015.4520
 74. Zhang N, Li H, Jia J, et al. Anti-inflammatory effect of curcumin on mast cell mediated allergic responses in ovalbumin-induced allergic rhinitis mouse. *Cell Immunol* 2015;298:88-95. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.09.010
 75. Wu S, Xiao D. Effect of curcumin on nasal symptoms and airflow in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:697-702. DOI: 10.1016/j.anai.2016.09.427
 76. Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners)

- made by man and mother nature. *Biochem Pharmacol* 2008;76:1590-1611. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.08.008
77. Biswas SK, McClure D, Jimenez LA, et al. Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF-kappaB activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells: mechanism of free radical scavenging activity. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:32-41. DOI: 10.1089/ars.2005.7.32
78. Kunwar A, Sandur SK, Krishna M, et al. Curcumin mediates time and concentration dependent regulation of redox homeostasis leading to cytotoxicity in macrophage cells. *Eur J Pharmacol* 2009;611:8-16. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.03.060

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.