

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

Vitamina E- Selenio (Se)- CoQ₁₀ - Idebenona

por

J.M. de Gandarias, C.E. Sánchez y E.N. Sabino

2005



MMV

VITAMINA E

J.M. DE GANDARIAS, C.E. SÁNCHEZ y E.N. SABINO.

SUMARIO

- I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS
- II. QUÍMICA DE LOS TOCOFEROLES Y TOCOTRIENOLES
- III. FUENTES EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS
- IV. HOMEOSTASIS DE LA VITAMINA E
 - A. *Absorción intestinal de la vitamina E*
- V. CIRCULACIÓN
- VI. DISTRIBUCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LA VITAMINA E
- VII. EXCRECIÓN DE LA VITAMINA E
- VIII. RADICALES LIBRES DE OXÍGENO (RLO) Y OTRAS ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ROS)
- IX. ACCIÓN BIOLÓGICA DE LA VITAMINA E
- X. LA SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA E SURTE EFECTOS INMUNITARIOS BENEFICIOSOS EN SENILES
- XI. DEFICIENCIA DE VITAMINA E EN ANIMALES
 - A. *Deficiencia en rumiantes*
 - B. *Deficiencia en ganado porcino*
 - C. *Deficiencia en aves*

Vitamina E - Selenio-Coenzima Q10-Idebenona

Presentamos la interrelación biológica **Vit. E-Se-CoQ10/IDB**, por sus destacados efectos antioxidantes frente a radicales libres (SO_3^\bullet , NO^\bullet , NO_2^\bullet ...), y *especies reactivas de oxígeno* (O_2^\bullet , H_2O_2 , HOCl ...) causantes, incluso, de un deterioro del **DNA**, protegiendo a las membranas celulares de un daño oxidativo, sin olvidarnos a este respecto del apoyo extra que en su cometido le prestan los *mercaptoaminoácidos* **cisteína** y **metionina**.

El efecto antioxidante mayoritario con el que actúa cada componente de la asociación **Vit. E-Se-CoQ10-IDB** es el siguiente: la vitamina **E**, con su propia estructura, llegando a convertirse, contingentemente, en un radical libre (v. fig.); el selenio, mediante la glutatión-peroxidasa (v. ap.), rica en selenio (4 átomos de **Se**/mol); y el dúo **CoQ10-Idebenona**, con el grupo funcional *benzoquinona* que comparten ambas estructuras (v. ap.).

Mas, de un modo global, el organismo dispone de un conjunto estructural antioxidante más amplio aún, pues a la asociación **Vit. E-Se-CoQ10/Idebenona** se suman otros agentes: vit. **C** (regeneradora de la **vit. E**), β -caroteno, ácido nicotínico, flavonoides, transferrina (siderofilina), ceruloplasmina (ferroxidasa), desferroxiamina, manitol, pentaeritritol, catalasa, superóxido dismutasa, que representan el conjunto de una barrera eficaz y natural contra agentes hiperoxidantes como los *radicales libres* y *especies reactivas de oxígeno* que transcribíamos entre paréntesis en las primeras líneas de este relato.

A.— VITAMINA E (vit. E) o TOCOFEROLES (α)

I.— Introducción y apuntes históricos

Ante todo, en el momento actual se afirma justificadamente que la **vit. E** o α - tocoferol, es un *calificado nutriente* **protector antioxidante**; y también, un *poderoso agente antiinflamatorio*, como se ha demostrado frente a enfermedades cardiovasculares (**CVD**). En suma, la **vit. E** es un característico *nutriente antioxidante con marcadas propiedades antiinflamatorias*.

No olvidemos que la oxidación de las **lipoproteínas**, especialmente de **LDL-colesterol** promueve **aterogénesis** precoz; y que en este proceso surge *inflamación* inductora de la adhesión de monocitos al subendotelio, estimulante de la formación de células espumosas y la liberación de citokinas proinflamatorias: *interleukina -1 β* (**IL-1 β**), *factor necrosante tumoral - α*

(TNF- α), a lo que pueden sumarse los siguientes riesgos: inhibición de la *óxido nítrico sintasa*, causante de grave vasoconstricción, y la presencia de *proteína C* reactiva, marcadora de *enfermedad cardiovascular (CVD)* tipo *aterosclerosis* (Singh, y Jialai, 2005).

El α -**tocopherol** es capaz de inhibir la actividad de la *proteína kinasa C (PKC)*. La suplementación de fuertes dosis de α - **tocopherol** a pacientes cardiovasculares (CVD) y en modelos animales decrece la *hiperoxidación* así como la producción del ión *superóxido* ($O_2^{\bullet -}$). Y la administración de fuertes dosis de α - **tocopherol** disminuye el *grado de adhesión de los monocitos al subendotelio*, frenándose la formación de células espumosas, así como la liberación del *inhibidor activador del plasminógeno -1 (PAI-1)* y de la *interleukina 8 (IL- 8)*.

Por su ubicación en las membranas, formando un componente de su porción lipídica, la **vit. E** atrapa los radicales libres y especies reactivas de oxígeno incidentes, restringiendo eficazmente la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados (**AGPE** o **PUFA**, "Poliunsaturated fatty acids) tanto a nivel intercelular como intracelular.

De la condición-cualidad protectora-reproductora para la rata que se le atribuyó en su tiempo a la **vitamina E**, por la que recibió el título de **tocopherol** (*tokos* = parto, *ferrein* = llevar al), sólo se mantiene este nombre, negándose sea un factor de fertilidad para la especie humana. Acto seguido describimos algunos datos sobre su identificación química, debidos a Fernholz y Karrer que destacamos en los siguientes

Apuntes históricos

Al comienzo del segundo decenio del siglo **XX** comenzó a observarse en los criaderos de los laboratorios una correlación entre esterilidad de las ratas y algunas carencias dietéticas (Evans y Bshop, 1922), apreciándose en las ratas que el aceite de germen de trigo y otros aceites contenían una substancia protectora de su fertilidad a la que Evans y Burr (1927) denominaron, indistintamente, "factor de fertilidad" y "vitamina antiestéril". Ya, en 1936, Evans identificó un agente de naturaleza alcohólica al que bautizó con dos denominaciones: **tocopherol** y **vitamina E**. Y ese mismo año, Karrer aisló del germen de trigo dos variantes de tocoferol, α y β , dotadas de actividad vitamínica. Poco después, Fernholz (1937-1938) asignó una fórmula segura al primer tocoferol hallado en la naturaleza. Y en 1938, Karrer sintetizó el tocoferol, demostrando que la fórmula química que Fernholz le asignó a esta estructura era correcta. Posteriormente fueron aislándose nuevos tocoferoles a los que se les siguió denominando con letras del alfabeto griego (α , β , γ , δ).

Y ya en los años sesenta se identificaron unos derivados de los tocoferoles, a los que se les llamó tocotrienoles, por los tres enlaces dobles de su cadena lateral.

Pero, habían de transcurrir tres décadas, aún.

II.— Química de los tocoferoles y tocotrienoles

Son 8 en total: 4 *tocoferoles* y 4 *tocotrienoles*. Todos ellos, poseen en común: el anillo del *tolcol*, insaturado, también denominado *cromanol* o *6-hidroxicromano*, dotado de un grupo metílico en posición 2; de donde emerge una cadena isoprenoide de 13 carbonos, con tres grupos metílicos, en posiciones 4', 8' y 12'. Su estructura química general es: 2 metil, 2-(trimetil-tridecetil)-6-hidroxicromano.

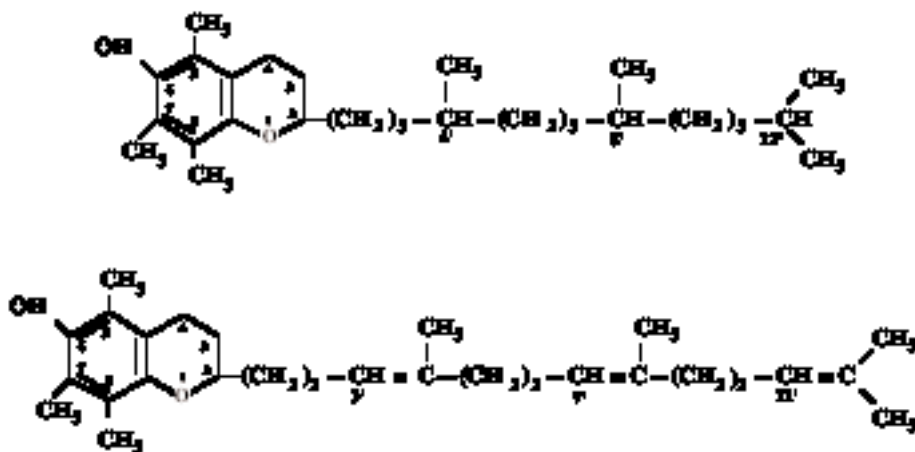


Fig. 1-B.— Dos formas químicas de la vitamina E

La cadena lateral de los tocoferoles es saturada; la de los tocotrienoles, insaturada, pues contiene tres enlaces dobles, en posiciones 3', 7' y 11'. Por el grupo 6- HO, común a todos ellos, reaccionan con ácidos generando ésteres, que confieren a la *vitamina E* gran estabilidad y mayor potencia biológica, constituyendo, además, las formas químicas farmacéuticamente dispensables en Medicina y Veterinaria.

Los tocoferoles son más activos que los tocotrienoles, potenciándose esta actividad tanto en unos como en otros en relación directa con el número y posición de los grupos metílicos con que cuenta el anillo: el α -tocoferol, o 5,7,8 trimetiltocol es el más activo, seguido del β -tocoferol o 5,8 dimetiltocol y un 50 % de actividad; el γ -tocoferol o 7,8 dimetiltocol y un 25 % de actividad; y el δ -tocoferol u 8 metiltocol un 10 % de actividad:

α -tocoferol o 5,7,8 trimetiltocol
 β -tocoferol o 5, 8 dimetiltocol
 γ -tocoferol o 7, 8 dimetiltocol
 δ -tocoferol u 8 metiltocol

Estructura química del α -tocoferol

El más común y potente de todos los vitámeros **E** es el α -tocoferilacetato racémico (*all-rac* - α -tocoferilacetato; o *todo racémico*), al que se le considera como el factor de referencia de la unidad internacional (**UI** o **IU**), basándose su grado de actividad en pruebas biológicas detectoras de la gestación-reabsorción en ratas.

1 mg de dl - α -tocoferilacetato = 1 UI

1 mg de dl- α -tocoferol = 1,49 UI

Los tocotrienoles reciben la misma denominación α , β , γ , δ que los tocoferoles, con idéntica disposición de sus grupos metílicos en el anillo. En los tocotrienoles al igual que en los tocoferoles su potencia biológica guarda relación con el número y disposición de grupos metílicos que posean en el anillo del tocol.

La vitamina **E** es un producto presente en la fracción no saponificable de los aceites vegetales. Su aspecto es el de un aceite amarillento, liposoluble e insoluble en agua, termostable y acidostable, pero inestable en medio alcalino.

III.— Fuentes en la naturaleza y requerimientos

TABLA 1-B.— CONTENIDO DE VIT. E EN ALGUNOS PRODUCTOS

(ppm)			
Aceites de:		Granos de:	
germen de trigo	1200 - 1400	trigo	10
semillas de algodón	350 - 450	arroz	8
azafrán	300 - 400	avena	7
palma	200 - 300	centeno	6
soja	100 - 150	maíz	4

TABLA 2-B.— CONTENIDO EN α -TOCOFEROL DE ALGUNOS PRODUCTOS

(ppm)	
	Valores extremos
Alfalfa	25-150
Melazas (caña)	15-40
Salvado de arroz	15-20
Levadura	12-48
Manteca	10-35
Gambas	10-15
Huevos	7-15
Tocino	5-30
Carne de buey	5-10

TABLA 3.— REQUERIMIENTOS DIARIOS DE VIT. E, SEGÚN SEXO Y EDADES

Lactantes	(mg/d)					
	niño(a)s (1-6 años)	niño(a)s (6-10 años)	niños (11-14 años)	adultos (15-50 años)	niñas (11-14 años)	mujeres (15-50 años)
3-4	6-7	7-9	10	10	8-9	9-10

Tabla 4.— REQUERIMIENTOS DIARIOS DE VIT. E EN ALGUNOS ANIMALES

Grupo	UI/Kg de alimento
Aves:	
pollos en crecimiento	10
gallinas ponedoras	5
Ganado vacuno:	
terneros	15-60
vacas lecheras	300
Ganado ovino	15-20
Ganado porcino	10-25
Cánidos	20-25
Ratas	30 UI
Équidos	UI/Kg de peso del animal
potros	230

IV.— Homeostasis de la Vitamina E

La regulación de los vitámeros E, tanto tocoferoles como tocotrienoles y sus ésteres, depende, fundamentalmente, de su absorción intestinal y de su excreción mayoritaria por bilis-heces fecales.

A.- Absorción intestinal de la vitamina E

Este proceso requiere de una emulsión previa en el intestino delgado. Para ello se precisa la presencia de grasa y el concurso de sales biliares que protegen a todas las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) junto con ácidos grasos, triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y demás productos liposolubles afines. Este conjunto constituye una emulsión polifásica que evita la precipitación de todas las sustancias liposolubles en la luz intestinal cuyo medio es acuoso. Las formas esterificadas de las vitaminas y de las demás sustancias liposolubles resultan escindidas por *esterasas* pancreáticas y entéricas, proceso en donde colabora una *colipasa pancreática*, tras lo cual las formas lipídicas libres son las verdaderamente *absorbibles* a lo largo de las siguientes etapas:

1. Incorporación de los vitámeros E libres (tocoferoles libres) desde la luz intestinal (1) al citosol de los enterocitos (2) a través de su membrana apical con ribete en cepillo, tras lo cual se ligan a una *proteína fijadora específica* TBP (“Tocopherol binding protein”) o transportador (“carrier”) que les protege, garantizando su estabilidad al desplazarse en un ambiente adverso como lo es el medio acuoso citosólico, hasta ser englobadas en el seno de los quilomicrones (Qmc), unas lipoproteínas de las que tratamos enseguida.

Tanto en el interior de los enterocitos como previamente en la luz intestinal, el medio es igualmente acuoso, adverso en definitiva tanto para la vitamina **E** como para todas las sustancias lipídicas poco o nada solubles en el agua, por lo que precisan de una protección que impida su acúmulo como gotitas de grasa que les torna en material biológicamente inutilizable. Para eludir este trance, los lípidos intracelulares, y por tanto los vitámeros **E**, entre otros, son englobados por los quilomicrones (**Qmc**), unas *lipoproteínas* de **0,1-1** μm de espesor, que constan de una **apoproteína** o proteína envolvente e hidrosoluble que cobija al núcleo lipófilo, integrado por colesterol, triglicéridos (**TG**), vitaminas **A, D, E, K** y *fosfolípidos* (**PL**).

2. Desde el citosol enterocitario, los **Qmc** acceden al **líquido intersticial** (3), etapa en que se inicia la verdadera absorción. La absorción digestiva de la vitamina **E** como la de cualquier nutriente no es efectiva hasta haberse incorporado al *medio interno*, constituido por el *líquido intersticial* (3) + el plasma sanguíneo (9).

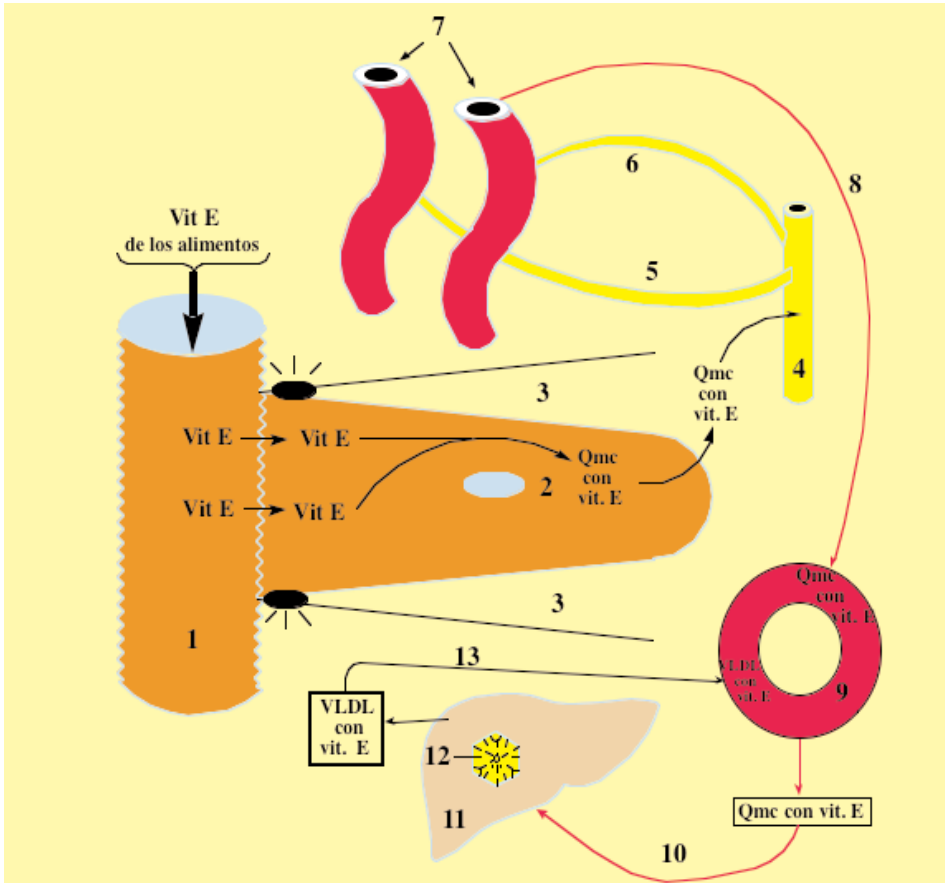


Fig. 2-B .— Absorción de la vitamina E

3. Desde el líquido intersticial tiene lugar el paso a los vasos quilíferos (4), circulando los **Qmc** en la linfa a lo largo de los conductos torácico y linfático (5 y 6).

4. Desagüe (8) final de los **Qmc** en el plasma sanguíneo (9), completándose la auténtica absorción de la vitamina **E**, fenómeno que ya comenzó al acceder al líquido intersticial (3).

V.— Circulación

La **vitamina E** circulante en el plasma sanguíneo, en el seno de los **Qmc**, es descargada en la vena porta. (10) hacia el hígado (11). A continuación, la **vitamina E** accede a los hepatocitos (12), incorporándose en buena parte (13) a las **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)**, de las que derivan las **lipoproteínas de baja densidad (LDL)**, que consecuentemente también la transportarán.

Los niveles de α -tocoferol plasmático corren paralelos a los de colesterol y lípidos totales: en sujetos hiperlipidémicos (hipercolesterolémicos, diabéticos, hipotiroideos) se denotan concentraciones elevadas de α -tocoferol plasmático; y al contrario, en sujetos hipolipidémicos (abetalipoproteinémicos, malnutridos, afectos de fibrosis quística) muestran bajas concentraciones de tocoferol plasmático.

La concentración de **vitamina E** en las células sanguíneas (v. tabla **5-B** y **6-B**) es muy inferior a la presente en el plasma. Conviene consignar que tanto para preservar la integridad de los eritrocitos, evitando su hemólisis, como para que cunda la agregación plaquetaria, que es la función normal de estas células, es preciso contar con una reserva normal de vitamina **E**. Resaltamos que la **vitamina E** ejercita esta labor protectora neutralizando los radicales libres e impidiendo la acción nociva de los peróxidos sobre la membrana celular.

Las concentraciones de α -tocoferol plasmático en sujetos sanos que alcancen o superen los **0,85 mg/dL** se consideran suficientes, avalando un estado nutricional normal de vitamina **E**. No obstante, en la tabla **5-B** se muestran los niveles plasmáticos de α -tocoferol en diversos grupos de individuos.

Tabla **5-B**.— Concentraciones plasmáticas de α - tocoferol en humanos (según Gordon et al. (1958)

Grupo	α - tocoferol (mg/dL)
Lactantes	0,22 \pm 0,10
- prematuros	0,15 \pm 0,05
Niños 2-12 años	0,72 \pm 0,02
Madres postparto	1,33 \pm 0,40
Adultos sanos	0,85 \pm 0,03
Atrésicos biliares	0,10 \pm 0,10
Fibroquísticos	0,15 \pm 0,15

VI. DISTRIBUCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LA VITAMINA E.

Como señalábamos en el apartado precedente, la vitamina **E** se distribuye por todos los tejidos (v. tabla-6-B), a diferencia de sus congéneres **A** y **K** que muestran predilección por el hígado. La mayor concentración porcentual de almacenamiento vitamínico **E** corresponde al tejido adiposo (**150**) y a las suprarrenales (**132**), lo que contrasta con la del hígado, cuyo valor es tan solo de un **13 %**. El almacenamiento de vitamina **E** en los tejidos, no alcanza un tope definido, sino que guarda una relación proporcional con su ingesta.

Tabla 6-B.— Concentraciones de α -tocoferol en diversos medios humanos (Machlin LJ, 1984)

Tejidos	α -tocoferol	
	(mcg/g de tejido)	(mcg/g de lípidos)
Plasma	9,5	1,4
Eritrocitos	2,3	0,5
Plaquetas	30,0	1,3
Tej. adiposo	150,0	2,0
Músculo	19,0	0,4
Hígado	13,0	0,3
Riñón	13,0	0,3
Suprarrenal	132,0	0,7
Testículo	40,0	1,0
Ovario	11,0	0,6
Hipófisis	40,0	1,2

La incorporación a las células de la vitamina **E** transportada por las **LDL** se efectúa por fijación de la apo **B** de estas lipoproteínas a los receptores específicos de superficie de la membrana celular, incorporándose al citosol por difusión directa de la propia vitamina y/o por acceso conjunto con los otros productos lipídicos. En cambio, es mal conocido el mecanismo de incorporación de la vitamina **E** transportada en el plasma sanguíneo por los quilomicrones (**Qmc**) y por las lipoproteínas de muy baja densidad (**VLDL**).

En cuanto al almacenamiento de la vitamina **E** hay que diferenciar según que ésta se deposite en los adipocitos o en células no adiposas.

En los adipocitos, la vitamina **E** se localiza predominantemente en su fase lipídica líquida endocelular, constituyendo un **fondo de reserva** prácticamente fijo; desplazable solamente por exigencias biológicas significativas, como el ingreso cuantioso de ácidos grasos poliinsaturados (**PUFA**), en que la vitamina **E** se apresta a desplegar su actividad característica de impedir la peroxidación de dichas sustancias (v ap. **VIII**); y también, por la realización de ejercicios físicos muy intensos, en que se detectan altos niveles de tocoferol plasmático.

Como acabamos de señalar, el almacenamiento de la vitamina E en los adipocitos es muy conservador, especialmente en los roedores. Las ratas previamente bien nutridas con aporte vitamínico satisfactorio son capaces de procrear varias camadas sucesivas que, a pesar de estar sometidas a dietas carentes en tocoferoles, no agotan sus reservas de vitamina E. *El ingreso masivo de ácidos grasos poliinsaturados constituye la forma más rápida de agotar las reservas de vitamina E.*

En las células no adiposas, la vitamina E se sitúa casi exclusivamente en las membranas, en donde su relación con los PUFA (ácidos grasos poliinsaturados) está en neta desventaja, hasta de 1:850. El depósito de vitamina E en estas células es de carácter doble: como **fondo lábil**, de renovación rápida (“rapid turnover”) y pronta movilización, predominantemente en hepatocitos, riñón y miocardio; y como **fondo fijo**, de muy lenta renovación (“slow turnover”), en otras células.

VII. EXCRECIÓN DE LA VITAMINA E

La mayor parte de los tocoferoles absorbidos son transportados sin modificación alguna por la sangre hasta los tejidos. Sin embargo, el despliegue de su acción antioxidante implica la oxidación catabólica del tocoferol a **tocoferylquinona**, molécula catabólica, carente ya de actividad vitamínica. La subsiguiente reducción de tocoferylquinona origina otra molécula catabólica, la **tocoferylhidroquinona**, que puede conjugarse con el ácido glucurónico, representando así la ruta química mayoritaria de excreción de vitamina E por la bilis, a la que subsigue su ulterior expulsión por las heces fecales.

VIII. Radicales libres de oxígeno (RLO) y otras especies reactivas de oxígeno (ROS)

Tanto los **RLO** como las **ROS** son sustancias peroxidantes o hiperoxidantes; pero, las **ROS** no son radicales libres.

Un **radical libre** es una especie química con un electrón impar o desapareado; es una especie química inestable, dotada de extremada reactividad. Hay gran variedad y multitud de especies químicas reactivas, mas en nuestra temática nos conciernen, especialmente, los **RLO** o **radicales libres de oxígeno**, a los que suele representarse con un punto u otra señal arriba y a la derecha de su fórmula química: **O₂[•]** (ión superóxido), **HO[•]** (radical hidroxilo), **ROO[•]** (radical peroxilo), **SO₃[•]** (radical sulfito), **NO[•]** (óxido nítrico*),... y las otras especies reactivas de oxígeno (**ROS**), que aunque no son radicales libres también ejercen efectos oxidantes nocivos: **H₂O₂** (peróxido de hidrógeno), **HOCL** (ácido cloroso o hipoclorico), **O₃** (ozono), **1O₂** (oxígeno singlete), ... Pero, reiteramos que unas y otras sustancias, todas ellas son agentes hiperoxidantes.

La producción de **RLO** es una actividad inherente a la vida aerobia, destacando el **ión superóxido** como el más operativo, estimándose que no menos del 2-3 % del oxígeno consumido se transforma en **O₂[•]**, al generarse en el curso de numerosas reacciones: paso de **hemoglobina** a **metahemoglobina**; actividad de la *xantina oxidasa*, *NADPH oxidasa*, ...

Aunque el oxígeno es un elemento esencial para la vida, también puede resultar nocivo: una molécula de oxígeno, llamémosla "buena" es **estable** porque sus electrones están en número par, pero si pierde uno de sus electrones se torna **inestable**, convirtiéndose en un **RLO** o agente oxidante como los transcritos líneas atrás. El riesgo de estos agentes deriva de su obstinación por aparearse con otro electrón, en su afán de recuperar su estabilidad, para lo cual tienden a incorporarse a unas células tras otras, en donde reaccionan sucesivamente con los más diversos componentes químicos que aquéllas contienen: **lípidos, proteínas, carbohidratos, DNA** ... a los que oxidan, urdiendo una nociva reacción en cadena, con efectos deletéreos sobre el sistema inmunitario, e incluso sobre la expresión génica por mutaciones del **DNA**, lo que comporta un severo deterioro del organismo.

No obstante, el organismo dispone, a su vez, de **sistemas antioxidantes** o "scavengers" ("carroñeros", literalmente) enzimáticos y no enzimáticos, capaces de impedir la liberación de **RLO** y **ROS**, así como de contrarrestar los efectos de estos **oxidantes** sobre el material biológico, inhibiendo, o cuando menos restringiendo y/o demorando su acción nociva. De este modo, el organismo logra preservar la indemnidad de la organización morfofuncional celular, lo que comprende desde la estructura de membranas hasta la dotación efectiva de moléculas tan importantes como los ácidos grasos esenciales (**AGE** o **EFA**), ácidos grasos poliinsaturados (**AGPI** o **PUFA**), fosfolípidos (**PL**), **DNA**, proteínas de membranas,...Sin embargo, la producción excesiva de **RLO** y **ROS** o la escasa disponibilidad de sistemas antioxidantes induce la aparición de diversas patologías:

Como sistemas antioxidantes naturales destacan los siguientes: **Selenio-vitamina E, ácido ascórbico, β-caroteno** y **licopenos** (v. ap. siguiente). Y a este respecto, reseñamos algunos ejemplos en los que opera el primero de estos sistemas.

Dentro del recinto de los eritrocitos o hematíes, en el paso de hemoglobina a metahemoglobina surge el radical libre superóxido, **SO₂[•]**. Pero, la hemocupreína o *superóxido dismutasa* (**SOD**), metaloenzima que contiene **Cu, Fe, Mn** y **Zn**, cataliza la conversión del **SO₂[•]** en peróxido de hidrógeno y **O₂**:



Una deficiencia del **sistema Se-vit. E** repercute en incrementos de los niveles de **O₂[•]** y **H₂O₂**, deteriorando, por peroxidación, macromoléculas esenciales (**LDL, EFA, PUFA, PL,...**) de las membranas, a consecuencia de la denominada **reacción de Haber y Weiss**, por la que se generan los temibles iones hidroxilo (**HO[•]**), enérgicos radicales libres:



pero, esta situación de riesgo se atenúa, al menos parcialmente, gracias a la desintegración del peróxido de hidrógeno:



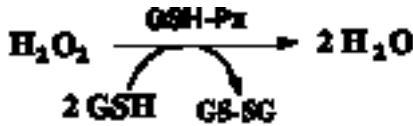
evitándose, así, el deterioro oxidativo de la membrana celular de los eritrocitos, neuronas, ... por una *catalasa*, liberándose el eritrocito, en este ejemplo, del acúmulo de agentes peroxidantes, cuyos efectos deletéreos dan lugar a la quiebra de su membrana (hemólisis) con exclaustación de la *hemoglobina*; y con ello, su incapacidad de fijar, transportar y ceder oxígeno, características fisicoquímico-biológicas insustituibles de este pigmento sanguíneo. Esta operación de la *catalasa* la realiza también con toda competencia, el **sistema Se-vitamina E**, según se explica al comienzo del apartado **IX**.

I X. Acción biológica de la vitamina E

Hace tiempo que está admitida la interrelación vitamina E-Selenio; e incluso, la trilogía funcional **Vit. E-Se-mercaptoaminoácidos** (cisteína, metionina).

Efectivamente, tanto la vitamina E como el selenio son *antioxidantes*. Ambos actúan en colaboración y previenen el deterioro oxidativo de las membranas. Su efecto antioxidante común se ejerce mediante la *glutación-peroxidasa* (**GSHG-Px**), enzima que contiene 4 átomos de **Se/mol** y cisteína, con efectos protectores de las membranas biológicas frente a los agentes peroxidantes.

La *GSH-Px*, que contiene **Se**, cataliza la transformación de 2 unidades de glutación reducido (**2GSH**) en glutación oxidado, el dímero **GS-SG**. El glutación es el tripéptido glutamil-cisteinil-



glicina. La *GSH-Px* cataliza, asimismo, la reducción de peróxidos orgánicos.

En las membranas biológicas, los ácidos grasos poliinsaturados (**PUFA**), que abundan tanto en su forma independiente como formando parte integrante de fosfolípidos (**PL**), son especialmente sensibles al ataque peroxidásico de radicales libres, de efectos deletéreos. La protección contra ellos está a cargo de la vitamina E (α -tocoferol), un defensor natural capacitado para prevenir y/o detener dicha agresión peroxidásica. El α -tocoferol, que cuenta con un grupo **OH** fenólico en el **C-6** de su estructura cíclica del hidroxicromano o cromanol cede su **H** (v. fig. 3) al radical libre (O_2^*) del ácido graso poliinsaturado para estabilizar el electrón desapareado. En este paso, el α -tocoferol se convierte en α -tocoferoxilo, que fija el radical libre en su resto **O** fenólico del **C-6**, mientras que el **PUFA** queda, consecuentemente, liberado de dicho radical. Por tanto, la actividad antioxidante de la vitamina E se inicia con la mencionada pérdida del **H** fenólico; o, dicho en otras palabras, por la transformación del α -tocoferol en el α -tocoferoxi-

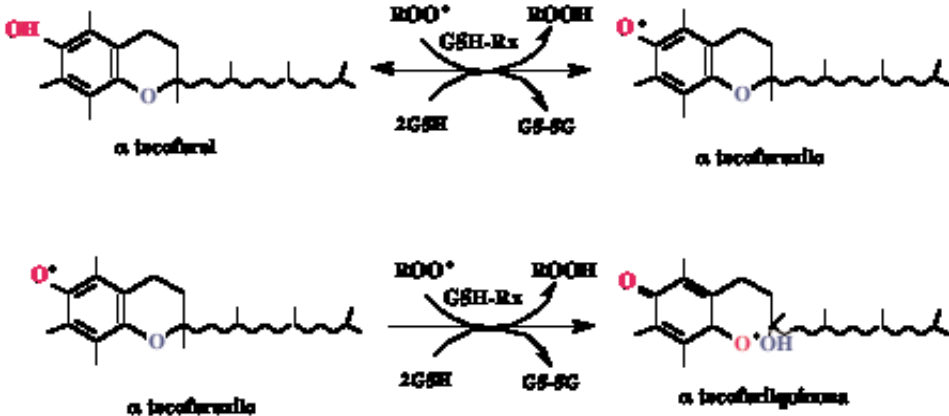


Fig. 3 .- Reacciones antioxidantes de la vit. E-selenio (a través de la GSH-Rx) frente a un radical libre de oxígeno , impidiendo la reacción oxidante en cadena (consulte texto: ap. IX)

lo. En esta etapa reaccional participa *glutación peroxidasa* (*GSH-Px*), enzima que contiene 4 átomos de Se/mol. Pero, la reacción protectora antioxidante puede continuar mediante la conversión del α -**tocferoxilo** en α -**tocferilquinona** por ciclólisis o ruptura del complejo cíclico **tocferoxílico**, lo que permite la donación de otro H para reaccionar con un segundo radical libre (O_2) del PUFA, deteniéndose con ello un ataque peroxidante de reacción en cadena.

Este modelo reaccional simboliza, didácticamente, la coparticipación **vitamina E-selenio**, en sus efectos protectores contra la peroxidación de los tejidos. La actividad única de la vitamina E no es tan completa como la del conjunto vitamina E-selenio (Scott,1980). Y más eficaz aún resulta la triple cooperación Vit.E-Se- Mercaptoaminoácidos, pues la cisteína es parte integrante del glutación (glicil-cisteinil-glutamato).

Gracias a este tipo de reacciones antioxidantes se consigue: protección de moléculas oxidables como el *retinol* (vit. A) y/o el β -*caroteno*; estabilidad morfofuncional de las membranas; la continuidad de los procesos enzimáticos; protección de los funcionalismos mitocondrial y endoplásmico (incluido el sarcoplásmico) en células de diversos tejidos (neuronas, enterocitos, fibras miocárdicas,...) .

Más efectos biológicos beneficiosos son extensibles también a otros campos: protección de leucocitos y macrófagos en su actividad fagocitaria; incremento de la respuesta inmunitaria humoral en ratas (Gegremichael, 1984); preservación de órganos de trasplante; eficacia terapéutica y /o preventiva respecto a diversas patologías: hemólisis crónica, por excesiva fragilidad de la membrana eritrocitaria; efectividad preventiva en prematuros contra hemorragias ventriculares mediante inyección de suplementos de vit. E; distrofias musculares hereditarias; claudicación intermitente. Y a nivel animal: la retención placentaria en vacas; el desbloqueo del agarrotamiento articular en extremidades en équidos,...

X.— La suplementación de vitamina E surte efectos inmunitarios beneficiosos en seniles

Los grupos de trabajo de Meidani, del Nutritional Immunology Laboratory, y de Meyer, del Human Nutrition Research Center on Aging, de la Tufts University (Boston, Mass) han seguido la evolución de 88 personas sanas de ambos sexos, mayores de 65 años, suplementadas durante 235 días con megadosis de vitamina E, entre 200-800 mg, frente a otras personas que recibieron dosis placebo, midiendo en todas ellas diversos parámetros inmunológicos, obteniendo resultados positivos significativos como respuesta a las pruebas de: hipersensibilidad cutánea demorada típica (**DTH**); de anticuerpos a la hepatitis **B** y del título de anticuerpos a la vacuna antitetánica. En cambio, no se obtuvieron respuestas significativas respecto al título de anticuerpos a la vacuna antidiftérica ni al de linfocitos **B**.

XI.— Deficiencia de vitamina E en animales

La deficiencia puede atribuirse a una causa directa, tanto a un aporte insuficiente (v. tabla- 4) de la propia vitamina como a defectos en su absorción; e indirectamente: a consecuencia de un consumo elevado de ácidos grasos poliinsaturados (**PUFA**), que requieren mayor presencia de vitamina E para su protección frente a los **RLO**; a escaso aporte de selenio (v. ap. **IX**); y/o a escaso aporte de mercaptoaminoácidos (cisteína, metionina). Aunque los cuadros clínicos son variables, de unas a otras especies, las alteraciones que caracterizan a esta deficiencia afectan fundamentalmente a los sistemas vascular (diátesis exudativas), neuromuscular (distrofias) y reproductor (interrupción de la gestación en las hembras; degeneración testicular irreversible en los machos).

A.- Deficiencia en rumiantes

En los rumiantes jóvenes (terneros, corderos, cabritos) surge una distrofia muscular de carácter degenerativo, denominada “enfermedad blanca muscular” (**White muscle disease**), que atribuida en otros tiempos a una carencia de selenio, es considerada actualmente como una deficiencia mixta, de selenio-vitamina **E**. Esta enfermedad cursa con debilidad muscular extrema, cojera, y rigidez de extremidades, menoscabando la posición en pie, situación que se complica, sobre todo en los terneros, con una precaria motilidad de la muscula lingual, condenando a estos lactantes a una dificultad extrema para mamar, repercutiendo en una creciente pérdida de peso, anemia y detención del crecimiento.

En cambio, la deficiencia de vitamina **E** no parece afectar ni a los machos ni a las hembras de los rumiantes en su sistema reproductor.

B.- Deficiencia en ganado porcino

Se trata de una deficiencia mixta en vitamina E-selenio, con una signología un tanto diversa: ictericia con coloración amarillenta, incluso en tejido adiposo, acompañada de necrosis hepática; miocardosis, palidez de la musculatura estriada, típica de la enfermedad blanca muscular (**WMD**), con distrofia muscular, de ubicación mayoritaria dorsotroncal, en pelvis y parte alta de

extremidades; pereza motora y locomoción incierta; cianosis en zonas determinadas (orejas, cuello,...), esofagitis ulcerada, nefrosis con hemoglobinuria y alto porcentaje de decesos.

C.- Deficiencia en aves

Las principales variantes patológicas detectadas en aves son: encefalomalacia y diátesis exudativa.

La encefalomalacia, que cursa con edema y hemorragias en cerebelo, perturba severamente la coordinación neuromuscular, situación evidenciable por ataxia y movimientos tan grotescos y distorsionados de la cabeza y extremidades, que esta afección ha merecido el título de enfermedad del pollo loco (“crazy chick disease”).

La diátesis exudativa, con su edematización marcada y aspecto negruzco de las zona afectadas, es una afección causada por una exagerada permeabilidad capilar, con signos de acusada distrofia muscular y es el mejor ejemplo de etiología triple, por deficiencia conjunta de: vitamina E-selenio -mercaptoaminoácidos (cisteína, metionina). Consecuentemente, la mejor suplementación preventivo-terapéutica es la administración simultánea de esos tres nutrientes mencionados a las aves afectadas.

Por otra parte, la deficiencia vitamínica **E** afecta a la reproductibilidad de las aves: muerte de los embriones en el curso de los primeros días de incubación de los huevos; y esterilidad irreversible en los machos.

SELENIO(Se)

J.M. DE GANDARIAS, C.E. SÁNCHEZ y E.N. SABINO.

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. DATOS APLICATIVOS

III. FUENTES DE Se EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS (TABLA 1)

IV. HOMEOSTASIS

A. *Absorción*

B. *Circulación y depósito*

C. *Excreción*

V. ACCIÓN BIOLÓGICA. GLUTATIÓN PEROXIDASA (GSH-Px)

VI. EFECTO AHORRADOR RECÍPROCO DE Se Y VITAMINA E

VII. DEFICIENCIA EN SELENIO - VITAMINA E

A. *Insuficiencia de selenio en la especie humana*

B. *Glutatión y cáncer*

C. *Deficiencia de selenio en animales*

C1. *Deficiencia en ganado porcino*

C2. *Deficiencia en rumiantes*

C3. *Deficiencia en aves*

C4. *Deficiencia en équidos*

VIII. SELENOSIS

I.— Introducción

Los primeros datos acerca del **Se** aludían a patologías de signo contrapuesto. Por un lado, desde el último tercio del siglo **XIX**, surgían noticias alarmantes sobre la “enfermedad alcalina”, una intoxicación en muchos casos mortal, caracterizada por pérdida del pelo en crin y cola, cojera por corrosión-dolorimiento intenso de los cascos; y ceguera que atacaba a los caballos y al ganado vacuno que pastaban en terrenos con alta concentración salina. La verdadera causa no se conocería hasta los años **30** del siglo **XX**, al demostrarse que el tóxico alimentario responsable era el selenio (**Se**), que abundaba en los pastos y piensos que consumían dichos animales.

Lo contrario aconteció en **1957**, cuando se desenmascaró una patología no menos severa por carencia de **Se**, que afectaba al crecimiento y fertilidad de los animales consumidores de hierbas, forrages, piensos u otros alimentos escasos en este oligoelemento.

Poco después se demostraría una estrecha interrelación nutritiva recíproco - compensatoria entre vitamina **E** y **Se** frente a: **1**), la **necrosis hepática** en ratas deficientes en vitamina **E** que mejoraba y hasta podía prevenirse por aporte de ambas sustancias, recordando-proclamando la suma de la beneficiosa aportación que a la asociación **Vit. E-Se** le prestaban los *mercaptoamino-ácidos* (cisteína, metionina); y, **2**), la **distrofia muscular** en pollos, por insuficiencia conjunta de estas sustancias, destacando una vez más que el principal rol protector de estos agentes reside, principalmente, en su poder antioxidante.

Y recientemente se apuesta por la suma de **Coenzima Q10 (CoQ10)** e **Idebenona** a la asociación **Vit. E-Se**, configurando la actual tetralogía antioxidante **Vit. E-Se-CoQ10-IDB**, más eficiente y de mayor alcance aún. Esta cualidad que se otorga a esta tetralogía (v. ap. **I.- Introducción**, de esta Monografía) resulta beneficiosa para humanos y animales, expuestos a la acción hiperoxidante de **radicales libres** y **especies reactivas de oxígeno**, tanto ambientales como subproductos resultantes del metabolismo de sus organismos.

El problema económico-sanitario que comporta para la alimentación animal tanto la intoxicación por exceso como la escasez de **selenio** es de máxima envergadura, ya que en la geografía mundial del presente hay a cual mayor abundancia de terrenos ricos y terrenos pobres en este oligoelemento.

El interés del **Se** en la especie humana se consagró al demostrar el grupo de Awatshki (**1975**) que este elemento es un componente del sistema de la *glutación peroxidasa (GSH-Px)* presente en los eritrocitos. Este resultado siguió al de Rotruck y cols (**1973**) que habían logrado un descubrimiento semejante en la rata. La enzima **GSH-Px**, en recíproca cooperación con la vitamina **E** y el **CoQ10**, resulta un eficaz agente protector de las *lipoproteínas de baja densidad (LDL)* y de membranas celulares como la de los eritrocitos o hematíes, que albergan la hemoglobina, pigmento responsable de la función química respiratoria, cuya actividad condicionada a que permanezca dentro de dichas células, consiste en aceptar oxígeno a nivel pulmonar, transportarlo

en máxima proporción por la sangre arterial, y cediendo desde ésta el porcentaje necesario de este gas a los tejidos.

La importancia del **Se** se acrecentó tras conocerse que este oligoelemento es un componente de la *5-desyodasa* (Berry y cols, **1991**), enzima que cataliza el paso de **T₄** (tiroxina) a **T₃** (triiodotironina), que es la auténtica hormona tiroidea activa (v. Gandarias y Sabino, **SELENIO, 2004**).

La deficiencia en **Se** detectada en pacientes sometidos a **nutrición parenteral total (NPT)** evidencia un dato más de lo esencial que resulta este micronutriente para el hombre.

Las principales expectativas referentes al selenio se centran en su beneficiosa correlación con: el *sistema inmunitario*, la *actividad tiroidea* y el *ejercicio físico*, desempeñando, además un rol preventivo/protector frente al *cáncer* y la *patología cardiovascular*. La recomendación dietética del **Se** para la especie humana fue oficialmente establecida a partir de **1989**.

La carencia de selenio es responsable de diversas patologías (v. ap.): **enfermedad de Keshan**, una miocardiopatía; **e. de Kashin-Beck**, una osteoartrosis; un **cretinismo endémico** de carácter mixto (v. ap.).

II.— Datos aplicativos

El **Se** es un metaloide situado en la tabla periódica entre el oxígeno y el azufre, **S**, con el que muestra un extraordinario parecido químico, hasta el punto de que son intercambiables. Así, formas inorgánicas del azufre como el sulfhídrico (**H₂S**), sulfito sódico (**Na₂SO₃**) y sulfato (**SO₄**)²⁻ son equivalentes a selenuro de hidrógeno (**H₂Se**), selenito sódico (**Na₂SeO₃**) y respectivamente.

Por su parte, como formas orgánicas de este metaloide hay **selenoproteínas** que contienen **selenocisteína** y **selenometionina**. La selenocisteína, derivada de la serina, es la forma orgánica más abundante en los tejidos animales.

Peso atómico, **78,96** d; núm. atómico, **34**

Isótopos estables más abundantes: ⁸⁰Se (**50 %**) y ⁷⁸Se (**23 %**).

Isótopos de larga vida: ⁷⁹Se (**6.5 x 10⁴ años**) y ⁷⁵Se (**120 días**).

Contenido total de **Se**, **15 mg/70 Kg** de peso; **215 mcg/Kg** de peso ppm (partes por millón) = mcg/g; **1 mcg de Se = 12,7 nmol de Se**

La concentración de **Se** en el agua del alcantarillado de abastecimiento oscila es harto variables, entre **0,5** y **100 mcg/L**.

III.— FUENTES DE Se EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS (TABLA 1)

Abunda principalmente en alimentos de origen: vegetal, nacidos en terrenos ricos en Se; marino y animal (carnes y vísceras de animales terrestres). Véase tabla 1.

CONTENIDO EN SELENIO (>50 mcg/100 g) DE PORCIÓN COMESTIBLE

CRUSTÁCEOS*	MOLUSCOS*	PECES**	VÍSCERAS**	VEGETALES**
BOGAVANTE (AGRICANTO)	ALMEJAS	ARENQUE	HÍGADO DE:	ANACARDO, ARROZ
CIGALAS	CALAMARES	ATÚN	AVES, OVINO,	GERMEN DE TRIGO
GAMBAS	CARACOLES	CABALLA	PORCINO***,	HARINA Y SALVADO
LANGOSTA	OSTRAS	CARPA	Y VACUNO	LEVADURA
—	PULPO	LUBINA, LUCIO	—	HENO CURADO AL SOL***
—	VIEIRAS	RODABALLO	—	—
—	—	SALMÓN	—	—
—	—	SARDINAS**	—	—

* Estos peces contienen la mayor proporción de selenio, aprovechándose para confeccionar harinas y otros preparados que constituyen una excelente fuente de provisión de este oligoelemento para el ganado.

** El hígado de estos animales contiene también una buena proporción de selenio.

***El hígado fresco de cerdo y el heno secado al sol contienen una notable concentración en selenio; son otra buena fuente de aporte de selenio para el ganado.

*. El hígado fresco de cerdo es el que contiene la mayor proporción de selenio en los animales terrestres.

Crustáceos, moluscos y peces: gambas, langosta; Ostras, almejas; caballa, atún, arenques, carpa, lucio, salmón, rodaballo, bacalao.

Carnes, hígado y riñones de ganado bovino, porcino, ovino, volatería.

Escasea en alimentos vegetales, aunque hay concentraciones discretas de selenio en:

Frutos secos: anacardo, cacahuet (maní), pistacho, nueces, avellanas, pipas de girasol.

Legumbres, granos de cereales, hortalizas: lentejas, habas; arroz, trigo, cebada, centeno; ajos, lechuga, rábanos, zanahorias, cebolla, patatas, coliflor.

Otras fuentes: setas, melazas, caña de azúcar, achicoria.

Requerimientos dietéticos.- Recommended Dietary Allowances (RDA), Adequate Intakes (AI) y Tolerable Upper Intake Levels (UL) La Comisión de Alimentos y Nutrición ("Food and Nutrition Board") recomienda ingerir diariamente **50-200** mcg/día. En animales, la ingesta se

estima en **10** mcg/100 g de dieta seca. (Raciones dietéticas recomendadas, *Recommended Diet Allowances*, primero; Aporte conveniente, *Adequate Intake*; y Valoración diaria, *Daily Value*, después; v, ap. IV).

IV— HOMEOSTASIS

A. Absorción

Este proceso no influye significativamente en la homeostasis del selenio. En el hombre, la absorción digestiva cunde mayoritariamente en la primera porción del duodeno, decayendo progresivamente en el resto del intestino delgado mediante un mecanismo de transporte activo mal conocido. Se absorbe del **50-100%** del **Se** ingerido, preferentemente en forma orgánica: la sele-

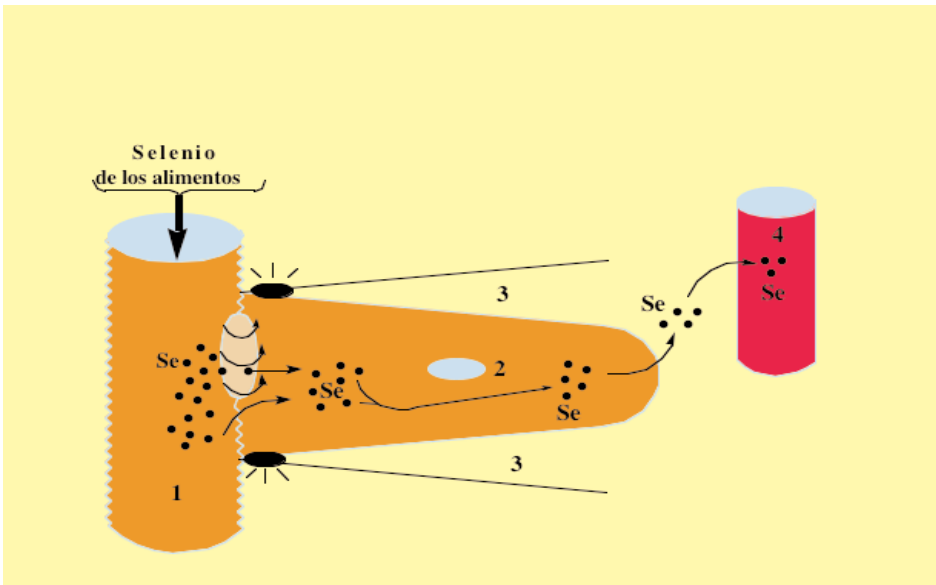


Fig. 1-A.— Absorción y circulación de selenio (Consúltense texto: ap. IV -A y B)

nometionina es la forma en que el selenio se absorbe en un **100%**. En los animales poligástricos (cabra, oveja, vaca) se efectúa principalmente en duodeno y ciego la absorción de **Se**; en el cerdo, en íleon, ciego y colon. Se absorben peor las formas inorgánicas: selenuro de sodio y **Se** como mineral.

La absorción de **Se** resulta favorecida por la administración de vitaminas **A, C y E** y restricción simultánea de **glutati6n**. Antagonizan su absorción: **Ag, Cd, Cu, Hg, sulfatos**, al actuar como agentes precipitantes/quelantes (Groff et al, **1995**).

B. Circulación y depósito

Su concentración en sangre total oscila entre **10 y 35** mcg/dL; en plasma-suero,

1,5-2,0 mcg/dL. Circula en el plasma asociado a proteínas, ricas en selenocisteína: como *glutación peroxidasa glicosilada* y como *selenoproteína P*, carente de actividad glutación peroxidásica, es la forma más abundante en plasma de rata. Asimismo, hay **Se** asociado a glutación y cisteína, que se distribuye por los tejidos. Las mayores concentraciones de **Se** se hallan en el pelo, hígado, riñón, musculatura, testículo, ovario y pulmón.

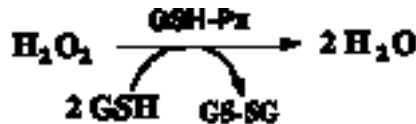
El selenio, accede al feto a través de la barrera placentaria, mejor como selenocisteína y selenometionina que en forma inorgánica. Asimismo llega al lactante con la leche materna.

C. Excreción

La eliminación de selenio se efectúa mayoritariamente por vía fecal, sudoración y orina; en menor proporción, por orina.

V.— Acción biológica. Glutación peroxidasa (GSH-Px)

Se conoce a partir de los datos clínicos cotejados en animales carenciados. Su actividad antio-



oxidante, junto con la vitamina E impide la degeneración oxidativa de las membranas. El efecto antioxidante se ejerce, principalmente, mediante la *GSH-Px*, que contiene 4 átomos-g de **Se**/mol de enzima, que protege a las membranas frente a los peróxidos:

La *GSH-Px* cataliza la transformación de 2 unidades de glutación reducido (**2GSH**) en glu-



tación oxidado, el dímero **GS-SG**. El glutación es el tripéptido glutamil-cisteinil-glicina.

La *GSH-Px* cataliza, asimismo, la reducción de peróxidos orgánicos.

El GSH reacciona con un radical libre:



Posteriormente, el **H₂O₂** resulta escindido en **2 H₂O** por la *GSH-Px*, al tiempo que la condensación de **2GS[·]** pueden convertirse en **GSSG**, cerrándose el ciclo.

El glutación participa en un juego reaccional que permite el mantenimiento del grupo sulfhidrilo en su forma reducida (**GSH**), gracias a su resto de cisteína, interviniendo en la formación de leucotrienos derivados de los ácidos araquidónico y eicosapentaenoico y en otras operaciones de

síntesis.

VI.— Efecto ahorrador recíproco de Se y vitamina E

La vitamina E mantiene en forma activa al selenio del organismo, a la vez que atenúa las pérdidas de este oligoelemento. Asimismo, protege a la célula contra la peroxidación-degradación de los fosfolípidos de membrana. Por su parte, el **Se** ejerce también un efecto ahorrador de vitamina **E**, al preservar la actividad funcional del páncreas exocrino productor de *triacilglicerol lipasa* o simplemente *lipasa*, encargada de la digestión de grasas en intestino, lo que favorece la absorción o aprovechamiento de vitamina **E** y de las demás vitaminas liposolubles (**A, D, K**).

VII.— Deficiencia en selenio -vitamina E

Más frecuentemente se trata de una carencia mixta **Se-vitamina E** que de una deficiencia pura en selenio. La deficiencia en selenio con rasgos clínicos propios no suele surgir más que al cabo de varias generaciones de animales sometidos a dietas pobres en este elemento. Lo que sucede, sin embargo, es que la primera generación **Se**-carenciada es, ya, ultrasensible a la acción nociva del mercurio, cadmio, nitrofurantoina y otros agentes químicos así como a diversos tipos de estrés.

A. Insuficiencia de selenio en la especie humana

Esta patología, endémica en la población de una amplísima extensión montañosa de China con escaso contenido de selenio en aguas y suelos, conocida como **enfermedad de Keshan**, es una **miocardiopatía** severa que afecta mayoritariamente a niños y mujeres jóvenes. El proceso cursa con múltiples focos de necrosis reparables con fibrosis cicatriciales que dejan como secuela una insuficiencia cardíaca de grado variable; muy grave en la forma aguda, de comienzo brusco. Esta fenomenología se atribuye a una baja actividad de la **GSH-Px**, lo que permitiría la incidencia de altos niveles de oxígeno (radicales libres) con efectos deletéreos para las mitocondrias de las fibras musculares que se tornan incapaces de satisfacer las grandes exigencias metabólicas inherentes al funcionalismo del miocardio. En realidad esta miocardiopatía no resulta sólo de una baja ingesta de selenio (<30 mcg diarios), sino que a esto se asocia la concurrencia de un factor añadido, un **virus** que operaría como agente cardiotóxico.

La **enfermedad de Keshan** puede prevenirse. En China, este asunto se ha resuelto, propinando a los niños de esas regiones “malditas” un suplemento de **1.000 µg** semanales de selenio. Sin embargo, los aportes extra de selenio carecen de efectos curativos sobre las lesiones miocárdicas ya producidas.

Otra patología es la **enfermedad de Kaschin-Beck**, una osteoartrosis degenerativa generalizada, que afecta principalmente a los niños, caracterizada por enanismo y degeneración articular consecuente a una necrosis de los condrocitos. En su causa concurren una insuficiencia en selenio y diversos agentes nocivos, contaminantes de las aguas, micotoxinas, etc.

Y una patología mixta es el **cretinismo endémico**, adscrito a hipotiroidismo, basado al menos, en parte, a un defecto de la *tirosina desyodasa*, lo que determina un bajo nivel de triyo-

dotironina (T3).

B.- Glutación y cáncer

La influencia del selenio sobre el metabolismo del glutatión a través de la **GSH-Px** es indiscutible, conforme hemos detallado en anteriores apartados. A su vez, el glutatión en su forma reducida, **GSH**, trasladado mediante *glutatión-S-transferasas* hasta otras sustancias, desempeña un papel detoxicante frente a múltiples compuestos: aflatoxina, drogas cancerígenas, hidrocarburos policíclicos, etc.

Las aflatoxinas, sintetizadas por el *Aspergillus flavus*, presentes también en la margarina de cacahuet (maní) y en el polvo de cereales son poderosos agentes cancerígenos que pueden penetrar en el organismo tanto por ingestión como por vía respiratoria, induciendo la producción de cáncer de hígado y/o de pulmón, respectivamente. El riesgo de la aflatoxina **B₁** convertida en su epóxido, un agente cancerígeno peligrosísimo, podría conjurarse mediante un proceso catalizado por la *GSH-S-transferasa*. De aquí, la importancia secuenciada **Se-GSH-Px-GSH-GSH-S-transferasa** frente a ciertos tipos de cáncer; y, en general, frente a multitud de agentes tóxicos.

C.- Deficiencia de selenio en animales

La patología varía en las distintas especies animales. La afección más común por carencia de **Se-vitamina E** es una distrofia muscular con degeneración de fibras musculares esqueléticas y del miocardio. Su reparación, de carácter cicatricial, aboca a una fibrosis que deja incapacitado funcionalmente tanto al sistema muscular esquelético como al miocardio. Esta patología responde, por lo general, al tratamiento con suplementos de **Se-vitamina E**.

C1.- Deficiencia en ganado porcino

La patología por carencia de **selenio-vitamina E**, alcanza gravedad extrema en una gran proporción de casos, sobre todo en los lechones de corta edad, cuya mortalidad es elevada. Las lesiones afectan a diversos órganos y aparatos: necrosis hepática masiva con marcada ictericia, distrofia musculoesquelética con locomoción dificultada, degeneración miocárdica con pulso filiforme, nefrosis, ulceración esófago-gastroduodenal, hematuria con elevada hemoglobinuria, anemia, cianosis, disnea.

C2.- Deficiencia en rumiantes

La insuficiencia en **Se-vitamina E** causa una distrofia muscular conocida como **enfermedad blanca muscular (EMB)**, en sus dos variantes, congénita y retardada. Ambas cursan con degeneración de la musculatura esquelética y el miocardio. Los animales manifiestan una debilidad extrema para sostenerse en pie y hasta para mamar, tanto por dificultad postural como por afectación de la propia musculatura de la lengua. La degeneración del miocardio es causa de hipocontractilidad y baja presión arterial. La **EMB** congénita es causa de muerte de corderos y/o terneras al nacer o a los pocos días. La **EMB** retardada afecta, por lo general, a corderos de pocas semanas y terneras de varios meses. En todo caso, la enfermedad es grave, muriendo un alto porcentaje de animales. En los casos menos graves, el proceso responde prontamente a los aportes

suplementarios de **Se-vitamina E**.

D3.- Deficiencia en aves

La insuficiencia en Se-vitamina E en pollos es causa de la trilogía patológica **diátesis exudativa, distrofia muscular y atrofia pancreática exocrina**.

La **diátesis exudativa** en el pollo es ostensible por una coloración verde- azulada del cuerpo del animal, motivada por un alto grado de permeabilidad capilar causante de edemas subcutáneos distribuidos preferentemente por pechuga y abdomen acompañados de petequias (pequeñas hemorragias) tisulares. Esta afección puede prevenirse con aportes suplementarios de **Se** o de vitamina **E**.

La **distrofia muscular**, con degeneración de la musculatura esquelética, especialmente de los músculos pectorales, deja como secuela una fibrosis muscular con estriaciones blaquizcas perceptibles a través de la piel. El proceso cede por suplementación de **Se**, vitamina **E** y mercaptoaminoácidos (**cisteína, metionina**).

La **atrofia pancreática exocrina** da lugar a una *fibrosis pancreática* que afecta a las células piramidales de la porción acinosa, elaboradoras de enzimas y proenzimas indispensables para la digestión de carbohidratos, grasas y proteínas. *El resultado es una hiponutrición severa del animal que responde mejor a la administración de selenio que de vitamina E*.

C4. Deficiencia en équidos

El ganado caballar es también presa de la **enfermedad muscular blanca (EMB)** por insuficiencia en **Se-vitamina E**. El cuadro es superponible al que padecen los rumiantes (v. ap. **VII-B-2**), aunque más grave si cabe. El potrillo recién nacido, difícilmente se tiene en pie, agravándose más aún su situación si las lesiones afectan a la musculatura del cuello y a la de la lengua, que le incapacitan para mamar. Otras complicaciones derivan de lesiones que asientan en la musculatura torácica, lo que compromete seriamente la respiración del animal. Las lesiones del miocardio causan taquicardia, hiposistolia e hipotensión. La enfermedad responde al aporte suplementario de **Se-vitamina E**.

VIII. Selenosis

Más conocida como **enfermedad alcalina** es una intoxicación por aporte de selenio superior a los **400-500 µg** diarios en el hombre, o mayor de **4-5 µg/g** de peso en los animales. Hay territorios, como la provincia de Hubei en China, con selenosis endémica en su población. La enfermedad se acusa por el olor del *aliento a ajos*, caída del pelo, deterioro de las uñas, calambres, vómitos, retortijones, diarreas, fatiga e irritabilidad. *En lo tocante a la caída del pelo, fragilidad de las uñas y otros trastornos del tejido conectivo, podría postularse que se debería a la degradación del colágeno por exagerada conversión de cisteína y metionina en seleno-cisteína y seleno-metionina*.

En el ganado, la **enfermedad alcalina** surge en animales que pastan forrages o consumen piensos cuyo contenido en selenio supera los **5 µg/g** de selenio. También es frecuente la selenosis

por ingesta de plantas acumuladoras de selenio, como el *Astragalus racemosus*, que llegan a contener hasta cerca de **10** µg de selenio/g (cerca de 10.000 ppm de selenio). El cuadro clínico, con espasmos, disnea, vómitos y hasta apnea, es muy grave. Una modalidad de selenosis es la **ceguera titubeante** (“Blind staggers”), que, a síntomas como los precitados, se añaden ceguera, rechinar de dientes, cojera por dolorimiento de los cascos, fallo de la musculatura respiratoria y muerte.

CoQ10 -IDEBENONA

J.M. DE GANDARIAS, C.E. SÁNCHEZ y E.N. SABINO.

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. ESTRUCTURA Y CONTENIDO DEL CoQ10 EN EL ORGANISMO

A. *Biosíntesis del CoQ10*

III. FUENTES EN LA NATURALEZA

IV. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS. INGESTA DIARIA (D.I. "DAILY INTAKE")

V. HOMEOSTASIS (BALANCE) DEL CoQ10

A. *Absorción*

B. *Circulación*

VI. ACCIÓN BIOLÓGICA

A. *Procesos de fosforilación interacción del CoQ10 con diversos complejos transportadores de electrones*

A1. *Complejos transportadores de electrones*

A2. *Trastorno de la fosforilación oxidativa*

A3. *Edad*

C. *Neuropatología degenerativa*

C1. *Ataxia de Friedreich (AF)*

C2. *Enfermedad de Parkinson (EP)*

C3. *Corea de Huntington (CH)*

D. *CoQ10 y envejecimiento*

VII. PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR, PARAOXONASAS Y CoQ10

A. *Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)*

B. *Cardiopatía coronaria (insuficiencia coronaria) e infarto de miocardio*

B. *Aterotrombosis. Paraoxonasas. Hipertensión*

VIII. LAS PARAOXONASAS

A. *Hipertensión obesidad*

IX. IDEBENONA (IDB)

A. *Efectos bilógicos potencialmente beneficioso de la idebenona*

A1. *Incremento productor de energía*

A2. *Idebenona y antienvjecimiento: DNA nuclear y DNA mitocondrial*

A3. *Idebenona y defensa antineurotóxica contra los aminoácidos neuroexcitadores (aspartato y glutamato)*

X. BIBLIOGRAFÍA

I.— Introducción

Este valioso nutriente liposoluble, **CoQ10**, no es una vitamina, pues se elabora en todas las células que lo utilizan por sus propias mitocondrias para la producción de energía. Por su estructura (fig.), la **CoQ10** pertenece a las **ubiquinonas**, sustancias así denominadas tanto por su amplia distribución en los reinos animal y vegetal como por su grupo funcional **benzoquinona**, donador-aceptor de electrones. Esta condición confiere al **CoQ10** un rol destacado en la biosíntesis mitocondrial de *adenosín trifosfato* (**ATP**), que es el principal donador de energía utilizado por las células: el **CoQ10**, forma parte de la *cadena respiratoria transportadora de electrones* en la membrana interna de las mitocondrias (v. ap. **VI**), interviniendo plenamente en los procesos de conversión de la energía de grasas y carbohidratos en **ATP**. Y aunque en la producción de **ATP** también se generan subproductos tipo radicales libres y especies reactivas de oxígeno (**ROS**), el organismo cuenta con la ventaja del **CoQ10** que despliega su alta cualidad de *poderoso agente antioxidante - protector eficaz*, tanto por sí mismo como porque es un componente del cuarteto **Vit. E-Se-CoQ10-Idebenona**.

De hecho, la asociación **Vitamina E-Se incrementa, ya, notablemente su poder antioxidante, que se potencia aún más si se le suma el dúo CoQ10-Idebenona**, resultando cuatro componentes, que se protegen, además, entre sí, recíprocamente. Por todo ello, su uso; y sobre todo, su máxima efectividad aconseja-exige administrar conjuntamente la cuadruple asociación **Vit E -Se-CoQ10-Idebenona**.

Otra importante defensa-protección biológica dispensada por el **CoQ10** al organismo es la que ejerce sobre el **sistema inmunitario**: a tal fin, se ha comprobado que la administración de **CoQ10-Vit. B₆** resulta inmunológicamente positiva, al potenciar la relación linfocitaria **T₄/T₈**, induciendo un incremento de inmunoglobulina **IgG**, con los consiguientes efectos inmunoprotectores frente a enfermedades infecciosas en general, *insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)*, cáncer, **SIDA**...

Y en líneas generales se considera que el consumo de suplementos de **CoQ10** resulta conveniente cuando no eficiente para: la prevención y/o renovación-refuerzo del **sistema inmunitario**; prevención-protección frente al cáncer de mama y/o de próstata, así como frente a diversas patologías cardiovasculares (dilatación cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, hipertensión, trombosis...); periodontales (gingivitis); neurodegenerativas (enfermedades de Parkinson, Huntington, Alzheimer...); endocrinas (diabetes tipo 2, hipertiroidismo; el nivel plasmático de **CoQ10** en niños hipertiroideos es netamente inferior al de los niños eutiroideos, corrigiéndose tal

situación mediante un tratamiento eficaz del hipertiroidismo (Menke et al, 2004).

Sin embargo, los niveles de **CoQ10** decaen con la edad: su capacidad de síntesis-rendimiento productor desciende significativamente a partir de los **30-35** años, contribuyendo a este descenso otras contingencias: estrés, alimentación inadecuada/insuficiente, infecciones ..., lo que aconseja y hasta exige el aporte suplementario de **CoQ10** como agente preventivo frente al riesgo de padecer una peligrosa degradación oxidativa de las *lipoproteínas de baja densidad (LDL)*, inductoras de aterosclerosis.

II.— Estructura y contenido del **CoQ10** en el organismo.

El **CoQ10** se asemeja estructuralmente a las **vitaminas K** (fig. 1) y presenta tres estados de oxidación: **ubiquinol (CoQH₂)**, la forma plenamente reducida, con el máximo poder antioxidante (Frei et al., 1990); **semiquinona (CoQH)**, forma parcialmente reducida; y **ubiquinona (CoQ)**, forma plenamente oxidada.

La disposición estructural en pliegues del **CoQ10** favorece su extraordinaria movilidad en el medio hidrofóbico predominante en la membrana interna de las mitocondrias (Lenaz, 2000). Su forma reducida, el **ubiquinol**, opera como un antioxidante lipófilo, participando como *cosubstrato* en la *cadena respiratoria transportadora de electrones y protones* de la membrana interna mitocondrial (v. ap.).

El contenido total de **CoQ10** varía entre **400-1400** mg, decreciendo progresivamente con la edad.

A.- Biosíntesis del **CoQ10**

Se efectúa en casi todos los tejidos, destacando su mayor producción en miocardio, musculatura esquelética, riñón, cerebro y hepatocitos. En la producción de **CoQ10** intervienen como *coenzimas* casi todo el complejo vitamínico **B (B₂, B₃, B₅, B₆, B₉, B₁₂)** y la vitamina **C**, gestándose tal tipo de proceso a lo largo de varias etapas, que resumimos como sigue:

1) su **estructura benzoquinónica**, a partir de *aminoácidos cíclicos* (fenilalanina, tirosina); 2) su **cadena isoprénica**, a partir de **acetil-CoA**, *vía mevalonato*; y 3), el ensamblamiento-condensación de sus estructuras componentes que cursa en un proceso metabólicamente regulado por el *sistema enzimático de la hidroximetilglutaril - CoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa)*, limitante de la formación de **mevalonato**, paso coincidente-superponible con un paso crítico de la biosíntesis-producción del colesterol.

Este último dato es tan relevante que marca dos consecuencias simultáneas con efectos contrapuestos, según lo testimonia el actual tratamiento de la hipercolesterolemia con fármacos, que inhiben a la **HMG-CoA-reductasa**, resultando un doble efecto: *bonancible*, al frenar la **biosíntesis del colesterol**; e indeseable, porque a su vez, detiene la biosíntesis del **CoQ10**.

Y anotamos otro dato importante: que la producción selectiva de **ubiquinol** (isoforma reducida), *que es la más activa, resulta especialmente promovida por el ácido lipoico o ácido ceto-*

adípico.

III.— Fuentes en la naturaleza

De **procedencia vegetal**, en la que destacan extraordinariamente las nueces de Brasil, con valores > **500 mcg/100 g**, quedando a mucha distancia: espinacas; coliflor, lombarda, brécoli; haba de soja, aceites de almendras, cacahuets (manís); pistacho y otros frutos secos.

De **procedencia animal**, Carnes y vísceras de buey, ciervo, gacela, y otros cérvidos; pescado azul (sardinias, chicharros, anchoas, arenques); aves; lácteos.

ADVERTENCIA.- El **CoQ10** tolera mejor la condimentación hervida que las frituras, *dato oportuno a considerar en el consumo de los productos de origen animal.*

IV.— Recomendaciones dietéticas. Ingesta diaria (D.I.“Daily intake”)

Actualmente, se manejan cantidades-dosis muy variables: desde **30-80 mg/día**, como mínimo para mantenimiento de la salud o aplicación preventiva, hasta cientos de mg diarios en patología cardiovascular (dilatación cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, trombosis, arritmias) prevención-tratamiento de procesos cancerosos...

V.— Homeostasis (balance) del CoQ10

A.- Absorción

El balance entre ingesta por absorción; circulación; depósito y excreción de **CoQ10** no se conoce suficientemente. Pero, considerando su estructura netamente liposoluble más su semejanza con la *filoquinona* (vit. **K₁**) y la *menaquinona* (vit. **K₂**), al ingresar como suplemento en humanos cursará por absorción digestiva, a nivel duodenal, requiriendo la presencia de grasas, bilis y jugo pancreático para la formación de micelas, desconociéndose si accede a los enterocitos por mecanismos de transporte activo, como la vit. **K₁**; o de transporte pasivo, como la vit. **K₂**.

Conviene constatar, además, que se recomienda la ingesta de **CoQ10** asociada a un aceite, de soja o de pescado; con lo que la homeostasis de estas mezclas resultará obviamente más compleja.

B.- Circulación

El **CoQ10** circula en el seno de lipoproteínas seroplasmáticas (**LDL, VLDL,...**). Su depósito: mayoritario recae en los tejidos más energetógenos: hígado (mitocondrias de los hepatocitos), miocardio (mitocondrias de los cardiomiocitos), musculatura estriada.

Su **excreción** principal cursa por orina, bilis, jugo pancreático y heces fecales.

VI.— Acción biológica

A.- Procesos de fosforilación oxidativa e interacción del CoQ₁₀ con diversos complejos transportadores de electrones.

El **CoQ₁₀** reducido desempeña un doble efecto biológico trascendente, pues participa netamente en los procesos de *fosforilación oxidativa* (**FOX**; oxidative phosphorylation **OXPHOS**), interaccionando con diversos complejos transportadores de electrones y protones de la cadena respiratoria en la membrana interna mitocondrial que inducen la conversión de energía de grasas y carbohidratos en **ATP**, principal fuente energética de las células, operando, a la vez, como un eficaz agente lipofílico antioxidante frente a especies reactivas de oxígeno (**ROS**), como el ion superóxido (**O₂⁻**), el peróxido de hidrógeno (**H₂O₂**) y otros tóxicos hiperoxidantes.

El **CoQ₁₀**, eficiente regenerador del **alfa-tocoferol (vitamina E)**, ejerce “per se” una neta acción antioxidante, que resulta máximamente potenciada por el efecto operativo del cuarteto **Vit. E-Se-CoQ₁₀-Idebenona**. El nivel de **CoQ₁₀** plasmático en niños hipertiroideos es netamente inferior al de los niños eutiroideos, corrigiéndose tal situación mediante tratamiento eficaz del hipertiroidismo (Menke et al, **2004**).

Una *fosforilación oxidativa* (**FOX**) defectuosa induce patogénesis diversas: enfermedades neurodegenerativas: Parkinson, Alzheimer, Huntington, Wilson, ataxia de Friedreich, ... (v. ap.); afecciones cardiovasculares; endocrinas (diabetes, hipotiroidismo); reproductoras (infertilidad)...

A1.- Complejos transportadores de electrones.

El Complejo **I** o **NADH-ubiquinona deshidrogenasa** o **NADH-DH**, operante en el **ciclo de Krebs**, transfiere electrones de alta energía del **NADH** al **CoQ₁₀** en operación catalizada por la **NADH deshidrogenasa**. Por el paso de electrones de un transportador a otro se libera la energía que el **complejo I** utiliza para bombear protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana, generándose un gradiente transmembrana capaz de activar al sistema enzimático de la **ATP-sintetasa /ATP-asa I**.

El **Complejo II** o **Succinato-ubiquinona reductasa**, transfiere electrones del succinato al **CoQ₁₀**, pero no genera suficiente energía transmembrana para bombear protones.

El **complejo III** o **citocromo b-c₁**, que transporta electrones del **CoQ₁₀** al **citocromo c**, sí genera energía suficiente para bombear protones.

El **complejo IV** o **citocromo oxidasa, Cit OX**, es un enzima que utilizando como sustrato el **citocromo c** del que transfiere **4** electrones a **2** moléculas de **O₂**, produce **H₂O** y bombea protones.

El **complejo V** o sistema de la **ATP-sintetasa /ATP-asa**, de máxima utilidad-eficacia y reversibilidad, con efectos-resultados opuestos: este sistema aprovecha la energía generada por los complejos **I, III y IV** para lograr-alcanzar la biosíntesis de **ATP**, con el añadido beneficio de operar reversiblemente, esto es, de hidrolizar **ATP**, generando suficiente energía para bombear electrones en sentido inverso, esto es, desde el espacio intermembrana hacia la membrana.

A nivel neurológico, los procesos de fosforilación oxidativa parecen desempeñar un rol especial en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas (v. ap.).

A2.- Trastornos de la fosforilación oxidativa

El **CoQ10**, eficiente regenerador del **alfa-tocoferol (vitamina E)**, ejerce “per se” un neto efecto antioxidante, que resulta máximamente potenciado al configurarse el cuarteto **Vit.E-Se-CoQ10-Idebenona**. El nivel de **CoQ10** plasmático en niños hipertiroides es netamente inferior al de los niños eutiroides, corrigiéndose tal situación mediante tratamiento eficaz del hipertiroidismo (Menke et al, 2004).

A3.- Edad.

Como rasgo característico del avance de la edad destaca el progresivo descenso en la producción de energía de los tejidos, proceso que corre paralelo con más bajos niveles de **CoQ10** (Kalen, 1989), coincidencia acusable especialmente en miocardio, hígado, cerebro y musculatura esquelética. Estos eventos vienen atribuyéndose a los efectos hiperoxidantes (Beckman y Ames, 1998) desplegados por las *especies reactivas de oxígeno (ROS)*, agentes nocivos para las mitocondrias:

B.- Neuropatologías degenerativas

En las enfermedades neurodegenerativas: Ataxia de Friedreich, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Wilson y otras, se ha constatado deterioro por hiperoxidación de la función mitocondrial, con repercusiones que afectan tanto a los complejos transportadores de electrones de la cadena respiratoria como a la producción de **ATP** (v. ap.).

B2.- La ataxia de Friedreich (AF), neuropatía hereditaria recesiva, asociada al cromosoma **9q13-q21.1**, es una patología compleja que cursa con: degeneración progresiva de *fascículos espinocerebelosos, vía piramidal*; y, frecuentemente, *de los cordones posteriores de la médula espinal*. A consecuencia de esta trílogía sindrómica, surge: incoordinación neuromuscular (**ataxia**), caracterizada por trastornos del equilibrio y de la marcha y espasticidad-debilidad muscular, sumándose a todo ello un gran riesgo de diabetes y de complicaciones como una **cardiomegalia** con marcado deterioro del inotropismo o contractilidad del miocardio, abocando a un insuficiente **volumen minuto cardíaco (gasto cardíaco)** de expulsión de sangre arterial. Otros datos relevantes de la **AF** son el *pie excavado* y la *cifoscoliosis*. Sin embargo, la **AF** no afecta a zonas del cerebro implicadas en funciones mentales, pues estos pacientes se desenvuelven sin recorte alguno, cursando, incluso, estudios de alto nivel.

La **AF** se debe a una deficiencia de **frataxina**, proteína de **210** aminoácidos, codificada por el *gen X25*, similar a una proteína de la levadura *Sacharomyces cerevisiae*. La **frataxina**, ubicada en la membrana mitocondrial interna de las mitocondrias está implicada en el metabolismo del hierro, tanto en su transporte como en el control. La pérdida de **frataxina** resulta de la gran expansión-repetición del trinucleótido guanina, adenina, adenina, **GAA**, en el *primer intrón de su gen*, lo que repercute en la falta de *aconitasa*, un enzima del **ciclo de Krebs** y de los complejos **I - III** de la cadena respiratoria (v. fig.). De hecho, la *idebenona* (v. final de esta monografía) actúa como un firme antioxidante protector contra el estrés oxidativo de los pacientes de **AF**.

La insuficiencia de **frataxina** induce en las mitocondrias una excesiva presencia de hierro libre, fácilmente oxidable al estado de hierro férrico (Fe^{3+}), lo que por reacción con el oxígeno molecular **O₂** genera la producción de radicales libres como el ión **superóxido O₂⁻**, afectando a las mitocondrias de fibras musculares estriadas y miocárdicas al igual que a neuronas de: médula espinal, cerebelo, istmo del encéfalo y cerebro, como acaece en la **AF**, causando las lesiones neurodegenerativas tipificadas al definir las características de esta dolencia.

La terapia aplicada para control de la **AF** comprende la fijación del hierro libre mediante quelantes y la administración de suplementos de antioxidantes como el *cuarteto vit E-Se-CoQ10-idebenona*, con el fin de mejorar-reforzar la contractilidad del miocardio y de la musculatura esquelética. En la actualidad, cunde la esperanza de una pronta futura terapia génica que logre infundir la *producción de frataxina* en el organismo de estos pacientes.

B2.- Enfermedad de Parkinson (EP)

En esta neuropatología degenerativa, la lesión selectiva principal recae en el **sistema dopaminérgico-sistema nigrostriado**; más concretamente, en la **substantia nigra**, núcleo productor de **dopamina**, un neurotransmisor clave en la regulación de movimientos voluntarios.

Y, obviamente, la escasez/pérdida de **dopamina** perturba la función sináptica de conexiones implicadas en estructuras nerviosas tan importantes como: los *ganglios basales del sistema estriado* (núcleo caudado, putamen, globus pálido); y por extensión, núcleos talámicos ventral posterolateral y centromediano; y las superficies corticales (motora o área **4**; premotora o área **6**, y área suplementaria); así como neurotransmisores de función opuesta entre sí (**glutamato**, como excitador; y **GABA**, como inhibidor), entre otros...

Consecuentemente, sus signos-síntomas descollantes son temblor, rigidez muscular con marcada hipertonía, acinesia y diversos trastornos motores: posturales, de locomoción, del gesto, enderezamiento,...

Las plaquetas de los pacientes de **EP** no tratados muestran (Götz et al, **2000**) una deficiente actividad del complejo **I** transportador de electrones de la cadena respiratoria (v. ap.). Desde el punto de vista neuroquímico se apreció una significativa correlación entre niveles de **CoQ10** y

grado de **actividad** de los *complejos I, II y III*, transportadores de electrones (Shults, 1997); y también, se comprobó experimentalmente (Shults et al, 1999), que la administración oral de **CoQ10** protegía eficazmente a las **neuronas dopaminérgicas** de la **substancia nigra** en ratones de 1 año tratados con **MPTP (1- metil-4-fenil-2,3,6-tetrahidropiridina)**, un neurotóxico deletéreo para las plaquetas y para el sistema nigrostriado. Y concomitantemente, se apreció que las plaquetas de los pacientes de **EP** no tratados mostraban una deficiente actividad del complejo I junto con muy bajos niveles de **CoQ10** (Götz et al, 2000)

Posteriormente, en un protocolo doble ciego (Shults et al, 2002), administrando diariamente a **80** pacientes iniciales de **EP**, repartidos en **3** grupos, dosis respectivas de **300, 600 y 1.200** mg de **CoQ10**, durante **16** meses, lograron retardar su progresivo declive funcional, beneficiándose significativamente más los que recibieron la dosis máxima. Y por su parte (Müller et al, 2003), en un protocolo doble ciego, obtuvieron resultados análogos tras administrar **360** mg diarios de **CoQ10** durante **4** semanas a **28** pacientes de Parkinson.

Por tanto, podría concluirse: 1) que en la **EP** destaca una menor proporción del **ubiquinol** (Götz et al, 2000) o forma plenamente reducida de la **CoQ10 (CoQH2)**, que es la de mayor poder antioxidante; y, 2), que el **CoQ10** administrada en megadosis de **1.200** mg diarios a pacientes de **EP**, enlentece su declive funcional (Shults et al, 2002; y Müller et al 2003). No obstante, consideramos que falta, aún, una demostración científica más cumplida y convincente sobre este asunto.

B3.- Corea de Huntington (CH)

Es una neuropatología degenerativa progresiva de carácter familiar genético-dominante que afecta a la corteza cerebral y ganglios del la base (sistema neostriado, núcleo caudado y putamen), cuyo *gen* está ubicado en el brazo corto del *cromosoma 4 (4n-163)*; y otra señal genética en los pacientes de Huntington es la excesiva predominancia del triplete nucleotídico **CAG** en su **DNA**.

Clínicamente, su aparición suele manifestarse entre los **30-40** años, aunque hay casos, y no tan raros, en los que esta patología surge en la primera década de la vida. Entre sus rasgos destaca la demencia y una **coreoatetosis** muy relevante en la que predominan movimientos involuntarios, invalidantes exagerados y caricaturescos (muecas), pues están implicados grandes grupos musculares de hasta una o varias extremidades, tronco, cara, lengua, que comprometen actividades como la marcha, el propio equilibrio, e incluso el habla, alcanzándose finalmente una incapacidad funcional prácticamente total.

La experimentación en modelos transgénicos de ratones con esta patología (Beal, 2002) ha revelado una **disfunción mitocondrial** atribuible a la neurotoxicidad que motivan un exceso de **glutamato** (neurotransmisor excitante) y un defecto de γ -*aminoglutarato* o **GABA** (neuroagente frenador). La suplementación de **CoQ10** a estos animales ha conseguido un doble efecto beneficioso: menor amplitud de su lesión neurológica y mejoría de su déficit motor.

En cambio, la suplementación asociada de **CoQ10** y **racenamida** (un antagonista del recep-

tor activado por el glutamato) a modelos transgénicos de ratones (Schilling, 2001) surtió únicamente efectos discretos en estos animales, pues sólo se consiguió una mejoría transitoria motora, sin prolongación de supervivencia.

Y por otra parte, en un protocolo control placebo al azar, en pacientes de **CH**, la suplementación durante **30** meses de **racemida** y de **600** mg diarios de **CoQ10** a **347**, apenas mejoraba discretamente su déficit motor, no prolongaba la supervivencia, según datos del **Linus Pauling Institute** (Highdon & Stocker, 2003) .

C.- CoQ10 y envejecimiento

El envejecimiento constituye un declive-descenso irrefrenable del funcionalismo normal o fisiológico. Este efecto, en un plazo más o menos dilatado, condena a un destino inevitable-insalvable-irremediable: a la muerte.

No obstante, la investigación de las causas de ese declinar; y, por tanto, de la muerte, arroja las siguientes hipótesis:

1. Un acúmulo en grado variable de radicales libres.
2. Un deterioro mitocondrial.
3. Una afectación funcional de las membranas.

Como rasgo característico del avance de la edad destaca el progresivo descenso en la producción de energía de los tejidos, proceso que corre paralelo con más bajos niveles de **CoQ10** (Kalen, 1989), coincidencia acusable especialmente en miocardio, hígado y musculatura esquelética. Estos eventos vienen atribuyéndose a efectos hiperoxidantes (Beckman y Ames, 1998) desplegados por las *especies reactivas de oxígeno (ROS)*, agentes nocivos para las mitocondrias.

VII.— Patología cardiovascular, paraoxonasas y CoQ10

A.- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

La **ICC**, primera causa de muerte junto con la hipertensión en los países del Primer Mundo, es un síndrome clínico caracterizado por una baja potencia contráctil del miocardio (inotropismo deficitario), que cursa con disnea y fatiga en reposo y/o ejercicio debido a una alteración cardíaca funcional y/ o estructural; o, por ambas. La **ICC** comienza con una lesión inicial inductora de una remodelación progresiva del corazón (Francis, 2003). Ecocardiográficamente (Trupp y Abraham, 2002), se evidenció que el ventrículo izquierdo propulsa un **volumen minuto** de sangre arterial insuficiente para cubrir las necesidades del organismo. Como causas-concausas implicadas en esta patología, destacan: la **insuficiencia coronaria arterial**, el **infarto de miocardio** y una **mutación genética**, detectándose una significativa restricción de sangre (isquemia) arterial con la consiguiente provisión precaria de oxígeno, tan precisa-imprescindible para el miocardio, que es una musculatura sujeta a perpetuo ejercicio alternante de contracción/relajación. Esta cir-

cunstancia propicia, a largo plazo, episodios de **apoptosis** o *muerte programada* (Reed, 2000).

En la actualidad se postula que en la causa del avance de la **ICC** participan cooperativa y respectivamente el *sistema nervioso noradrenérgico (sistema simpático)* y el *sistema renina-angiotensina*, contribuyendo entrambos a incrementar la tensión arterial y la retención de sodio y agua en el área renal. Y a todo esto, añadiríamos (Gandarias y Sabino, 2005) que a tal retención de sodio contribuiría también una insuficiente actividad del *péptido atrial natriurético (PAN)*.

En los pacientes de **ICC** severa, la concentración de **CoQ10** en sangre y tejido miocárdico es significativamente inferior a la hallada en personas normales (Hofman et al, 1992). La suplementación de **100 mg** diarios de **CoQ10** a pacientes de **ICC** incrementa significativamente la potencia contráctil ventricular (Folkers et al, 1985), correlacionándose este efecto con un descenso en la sobrecarga intracelular de calcio (Hano et al, 1994). Estos datos concuerdan con el hallazgo anterior (Matsumoto et al, 1985) de bajos niveles de fosfato cálcico en la matriz mitocondrial de cardiomiocitos pertenecientes a corazones previamente tratados con **CoQ10**. Tras estos referencias bibliográficas podría concluirse que el **CoQ10** *previene contra la sobrecarga de calcio*.

Es notable la protección antioxidante del **CoQ10** en ocasión del estrés oxidativo que comporta el fenómeno de **isquemia/reperfusión**, como lo evidencian niveles muy bajos de *malondialdehído*, típico catabolito de la *lipoperoxidación*.

El suministro oral de **100-200 mg** diarios durante **1-3** meses de **CoQ10**, junto a su terapia habitual en pacientes de **ICC** (Tran et al, 2001) propició un aumento significativo de la eyección ventricular, resultado corroborado mediante protocolos doble ciego (Hofman-Bang, 1992) en los que se suministraron **100 mg** diarios de **CoQ10** a pacientes de *insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)*.

B.- Cardiopatía coronaria (insuficiencia coronaria) e infarto de miocardio

Entre las enfermedades cardiovasculares que alcanzan su máxima prevalencia en los países más industrializados destaca la *insuficiencia coronaria (CHD)* en la que subyace un proceso aterosclerótico que constituye la primera causa de morbimortalidad. La isquemia del miocardio induce un dolorimiento en el pecho, bautizado como “angina pectoris”, cuando la afluencia coronaria arterial no cubre suficientemente la demanda de suministro de oxígeno que exige-reclama el miocardio, sobre todo al realizar ejercicios físicos de cierta potencia.

Un protocolo control placebo, con suplementación de **60 - 600 mg** diarios de **CoQ10** junto a la terapia médica, en pacientes (Tran et al, 2001) con isquemia de miocardio, aumentó su tolerancia al ejercicio físico, acusando menores alteraciones electrocardiográficas en respuesta positiva a este ensayo.

C.- Aterotrombosis. Paraoxonasas. Hipertensión

El proceso aterosclerótico, no sólo afecta a la cara íntima de los vasos, pues hay también una alteración de la adventicia, propagable hacia la capa media (Fuster, 2003). En la aterotrom-

bosis concurren: calcificación diseminada a lo largo de las paredes, una hipertrofia de la capa media y progresiva fibrosis de la capa íntima, con la consiguiente pérdida de elasticidad y reducción de la luz vascular. Normalmente, el endotelio que tapiza la íntima de los vasos sanguíneos ejerce una prodigiosa función natural: la **vasodilatación**, merced a la liberación del denominado *factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)*, que es concretamente el **óxido nítrico** elaborado de manera continua, dada su corta vida, a partir de **L-arginina** en el curso de un proceso catalizado por la *óxido nítrico -sintasa*, a lo que se suma una copiosa producción de **EDRF**, particularmente, en las arteriolas de la médula renal, lo que propicia junto con el *péptido atrial natriurético (PAN)*, la secreción de orina y expulsión de sodio. En cambio, tanto en la **arteriosclerosis** como en la diabetes se deteriora la prodigiosa conjunción funcional recién descrita, surgiendo *retención de sodio (Na)* e *hipertensión arterial*.

Por contra, en la **aterotrombosis** las paredes de los vasos son rígidas, debido a su endurecimiento ateromatoso, anulando la tan saludable función de relajación vascular promovida por liberación del recién citado **EDRF** u **óxido nítrico**.

La entidad nosológica típica de la **aterosclerosis** es la **placa de ateroma**, cuya gestación sumarizamos así: las *lipoproteínas de baja densidad (LDL)* resultan oxidadas (**LDLox**) en su porción lipídica (colesterol, principalmente) penetrando en el subendotelio de los vasos sanguíneos por defecto en su cohesión, donde son atrapadas por los receptores **CD36** (un carroñero o “*scavenger*” de radicales libres y de especies reactivas de oxígeno, **ROS**) y los macrófagos que, progresivamente, se transforman en células espumosas, un acontecimiento oxidativo clave en el que están implicados desde los monocitos al hierro libre y otros metales de transición, más enzimas como **NADP-oxidasa**, *lipoxigenasa*, *mieloxidasa*..., agentes todos ellos productores de *radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ROS)*.

VIII.— Las paraoxonasas

Frente al caos aterógeno, descrito líneas atrás actúan, saludablemente, las **paraoxonasas**, enzimas de tipo *hidrolasas*. Y la protección natural de nuestro organismo frente a esta patología corre a cargo de una *hidrolasa*, denominada **paraoxonasa 1 (PON 1)**, asociada a las *lipoproteínas de alta densidad (HDL)*.

Realmente, la **PON 1** figura como el primer miembro de las **paraoxonasas (PONs)**: **PON 1**, **PON 2** y **PON 3**, un grupo de *hidrolasas* de múltiple función: antiaterógena, antiinflamatoria, antitóxica e insecticida. Las **PONS** catalizan la hidrólisis de numerosos ésteres y lactonas. Así pues, estas enzimas restringen el estrés oxidativo con marcado efecto preventivo antiaterógeno, a la vez que despliegan una neta acción antiinflamatoria y antitóxica contra los *organofosfatos (OP)*.

La **PON 1**, *arildialkylpirofosfatasa (EC 3.1.8.1)* humana es una *glicoproteína* seroplasmática de **354** aminoácidos, con un p.m. de **43** kDa, sintetizada en el hígado. El gen de la **PON 1** se asocia al gen de la *acetilcolinesterasa (AChE)* en el brazo corto del cromosoma **7q21- = 22**.

La **PON 1** está asociada a las *lipoproteínas de alta densidad (HDL)*, prestando el siguiente

doble efecto: barrido por hidrólisis de los lípidos ya oxidados y freno a la captación de **LDL_{ox}** por los macrófagos; e insistimos en que la **PON 3** colabora funcionalmente con la **PON 1** en la protección de las **HDL**, según apuntábamos líneas atrás. El rol fisiológico de la **PON 1** humana mostraría una peculiaridad más: retirar los lípidos oxidados de las lesiones ateroscleróticas, tras sus acciones hidrolásicas (en el curso de sus actividades similesterásica y similperoxidásica).

La expresión natural de la **PON 1** detectada en el *Escherichia coli* (Brushi et al, 2001) constituyó un gran logro. Y posteriormente (Aharoni, 2004), otro mayor aún: la **PON 1** obtenida a partir del suero y purificada en forma soluble supera extraordinariamente a la extraída del *E. coli*, pues muestra una actividad hidrolásica 40 veces mayor y una especificidad 2000 veces superior; todo esto faculta disponer de una fecunda fuente de **PON 1** y **PON 3**. La producción de **PON 2** reponde al estrés oxidativo, desplegando su actividad preferente en el aparato digestivo.

De la **PON 1** se conocen las **isoformas Q** y **R-192** que protegen-previenen contra la lipoperoxidación del colesterol de las *lipoproteínas de baja densidad* (**LDL**), transportadoras del colesterol hacia la periferia, alcanzando los vasos sanguíneos, con el riesgo de acumulación; mientras que las *lipoproteínas de alta densidad* (**HDL**), que contienen la **PON 1** unida a las **apoproteínas A-1** y **J** transportan el colesterol en sentido inverso, desde los vasos sanguíneos a los **hepatocitos** que lo metabolizan, convirtiéndolo en material biológico sano y disponible. En la misión protectora de la **PON 1** contra la *lipoperoxidación* (Aviram et al, 1998) de las **LDL** y **HDL** (Mackness et al, 1997; 1999) resulta significativamente más eficaz la isoforma **PON 1 Q** que la isoforma **PON 1 R**.

Mas, deben apuntarse otros dos datos diferenciables y estimables: **1)**, que junto a la **PON 1** contenida en las **HDL** a las que protegen, colabora eficazmente en esta misión la **PON 3**, reforzando los característicos efectos cardiovasculares protectores recién transcritos; y, **2)**, que, en cambio, el **CoQ10** presta una destacada actividad protectora contra la lipoperoxidación de las **LDL**; y no de las **HDL**.

También se atribuye a la **PON 1** una actividad *homocisteína tiolactonasa* (Jakubowski, 2000), efecto significativo, ya que el sustrato *homocisteína-tiolactona* (**L-HcytT**) representa un factor de riesgo aterógeno muy grave.

El rol fisiológico de la **PON 1** humana mostraría una peculiaridad más; retirar los lípidos oxidados de las lesiones ateroscleróticas que resultan de sus acciones hidrolásicas (en el curso de sus actividades similesterásica y similperoxidásica).

Como dato llamativo, reseñamos (Nguyen y Sok, 2004) que la actividad hidrolásica de la **PON 1** humana resulta inhibida por los lípidos con carga negativa.

Y ciertas estatinas como la atorvastatina (Rosenblat, 2004) también ejercen un efecto antioxidante notable que potencia la actividad seroplasmática de la **PON 1** al tiempo que propicia la expresión del **RNAm** para la **PON 2**.

A.- Hipertensión-Obesidad

La arteriosclerosis es un proceso difuso en el que concurren: **A)**, una calcificación diseminada a lo largo de las paredes, con hipertrofia de la capa media; y, **B)**, una progresiva fibrosis de la capa íntima, con la consiguiente pérdida de elasticidad y reducción de la luz vascular.

La entidad nosológica típica de la aterosclerosis es la **placa de ateroma**: cuya gestación resumizamos así: las lipoproteínas de baja densidad (**LDL**) resultan oxidadas (**LDLox**) en su porción lipídica (colesterol, principalmente), penetrando en el subendotelio de los vasos sanguíneos por defecto en su cohesión, donde son atrapadas por los receptores **CD36** de los **macrófagos** que, progresivamente, se transforman en **células espumosas**, a lo que se suma la ligazón de las **LDLox** a las células musculares lisas, estimulando el crecimiento-espesor de la capa aterosclerótica que configura la **placa de ateroma**. Y en este acontecimiento oxidativo clave están, además, implicados desde el **hierro** y otros metales de transición a enzimas como **NADP-oxidasa**, **lipoxigenasa**, **mieloxidasa** ..., agentes todos ellos productores de **radicales libres** y **especies reactivas de oxígeno (ROS)**.

Protocolos, con control placebo, de suplementos a pacientes hipertensos de **120 mg** diarios de **CoQ10** durante **8 semanas**, redujeron moderadamente su tensión arterial (Singh et al, **1999**), anotándose un descenso medio de **12 mm Hg** en la tensión sistólica; y de **6 mm Hg**, en la t. diastólica. Y en otro protocolo análogo, mediante suplementos diarios, a hipertensos, de **120 mg** de **CoQ10** y **300 UI** de **vit. E**, durante **3 meses**, se apreció un descenso medio de **17 mm Hg** en la tensión sistólica (Watts et al, **2002**).

CoQ10 contribuye a corregir la astenozoospermia idiopática, una de las causas de infertilidad masculina

La infertilidad masculina va en aumento en el primer mundo; y entre sus causas figura la **astenozoospermia**, *afectación del semen caracterizada por una deficiente y hasta nula motilidad de sus espermatozoides*.

Conviene señalar que la **fertilidad masculina humana** expresada en número de espermatozoides por cada eyaculación figura entre las más bajas de los mamíferos, si se compara con la de los **équidos**: caballo, asno; **rumiantes**: toro, búfalo, carnero....

Las **especies reactivas de oxígeno (ROS)** son favorables/perjudiciales para los espermatozoides: en condiciones fisiológicas, los espermatozoides generan proporciones moderadas de **ROS** que facultan la **reacción acrosómica**; este trance comprende, nada menos, que la secuencia de cambios estructurales facilitadores de la penetración de un **espermatozoide** en el **oocito**, proceso donde el **anión superóxido O₂⁻** actúa como un cofactor oportuno. En cambio, las altas concentraciones de **ROS** desorganizan las membranas interna y externa de las mitocondrias, liberando el **citocromo c**, activador de las **caspasas** inductoras de la **apoptosis** o muerte programada de los espermatozoides. Y por otra parte, las **especies reactivas de nitrógeno (RNS)**: radical óxido

nítrico ($\text{NO}\cdot$), anión peroxinitrito ($\text{ONOO}\cdot$), entre otros, son agentes citotóxicos que alteran la estructura de las proteínas de los espermatozoides.

La intensa **hiperoxidación** ejercida por las especies reactivas de oxígeno (**ROS**) o *especies reactivas de oxígeno* ($\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 ...) sobre los espermatozoides constituye un grave riesgo para éstos, dada la riqueza en **ácidos grasos poliinsaturados** de su **membrana plasmática**. Y a menos que los antioxidantes (**vitaminas C y E**, **coenzima Q10**, **selenio**, **L-arginina ...**), sean capaces de contrarrestar la potencia devastadora de las **ROS** mediante carroñeros como la *superóxido dismutasa*, *glutatión peroxidasa*, *catalasa*..., resultarán lesionados el **DNA** nuclear, la membrana plasmática y las mitocondrias (**central energética** de las células), afectándose los **complejos transportadores de electrones** (v. ap.) participantes en el **ciclo de Krebs** de **fosforilación oxidativa**, con pérdida final de la formación de **ATP**, por lo que consecuentemente surgirá infertilidad por **astenozoospermia** o deficiente - nula motilidad de los *espermatozoides*.

Por todo lo precitado, viene recomendándose la administración de suplementos de: vitamina **E**, como agente antioxidante predilecto preservador-protector máximo de la motilidad espermática (Aviram, 2004); así como vitaminas del complejo **B**, vitamina **C**, **L-arginina**, más oligoelementos (**Zn**, **Cu**, **Se**, **Cr**, **V**), **ácidos grasos esenciales** (**linoleico**, **linoléico**) y poliinsaturados (**eicosapentaenoico**, **docohexaenoico**). Y actualmente, destaca la suplementación de **CoQ10**, asunto del que trata el siguiente protocolo (Balercia, 2004):

La administración individual de **200 mg** de **CoQ10**, dos veces al día, durante **6 meses** a **22** hombres afectados de *astenozoospermia* con edades entre los **25** y **39** años, condujo a los siguientes resultados.

1.- incrementos notables de la motilidad y agilidad en los desplazamientos de los espermatozoides, cualidades que perduraron durante otros **6 meses** tras el tratamiento, con la particularidad añadida de que: tres esposas de los hombres enrolados en este protocolo quedaron embarazadas dentro de los tres primeros meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Sin embargo, tras **6 meses** después de finalizado este tratamiento, la motilidad espermática de los **22** hombres enrolados volvió a decrecer drásticamente.

2.- Que además, tanto en el *plasma seminal* como en los propios *espermatozoides* se anotaron incrementos en los niveles de **CoQ10** y de **fosfatidilcolina**, un fosfátido biológicamente conveniente.

Los resultados positivos transcritos, atribuibles al **CoQ10** se deberían a su doble efectos antioxidante y dinamizador de la energética mitocondrial, cualidades innegables que este nutriente posee.

El exceso de hiperoxidantes: especies reactivas de oxígeno (**ROS**): superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el anión hidroxilo ($\text{OH}\cdot$); y las *especies reactivas de nitrógeno* (**RNS**), citotóxicas, como el radical óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$), el anión peroxinitrito ($\text{ONOO}\cdot$), entre otros pueden superar los mecanismos antioxidantes de defensa: *superóxido dismutasa* (**SOD**), *catala-*

sa, *glutación peroxidasa*, deteriorando tanto la membrana plasmática de los espermatozoides como la integridad del **DNA** nuclear y las proteínas.

IX.— IDEBENONA

La Idebenona es la **2,3-dimetoxi-5 metil- 6-(10-hidroxicil)- (1,4-benzoquinona)**, un compuesto de síntesis derivado del **CoQ10**, con el que comparte el rango de **suplemento dietético**. Estructuralmente, ambas sustancias poseen el mismo grupo funcional **benzoquinona**, donador de electrones, ejerciendo efectos análogos, como agentes antioxidantes, cardioprotectores, antihipertensores y antitrombógenos...; sólo difieren en la cadena lateral, **isoprénica** en el **CoQ10**; y **alifática**, en la idebenona.

Sin embargo, entre ambas sustancias hay también marcadas diferencias, que transcribimos en los siguientes tres ejemplos beneficiosos desplegados por la idebenona: **1)** que se comporta como agente antidepresivo, al incrementar los niveles de **serotonina** en el cerebro; y el **CoQ10**, no; **2)** coopera en el tratamiento habitual de la esclerosis múltiple, al proteger a la vaina de mielina de los nervios y a las mitocondrias de las neuronas; **3)** y que la **idebenona** despliega efectos antioxidantes, pero no prooxidantes, mientras que el **CoQ10** ejerce acción tanto antioxidante como prooxidante, acaeciendo esto último en casos de: trombosis, shock y recortes circulatorios perturbadores de un riego sanguíneo suficiente.

A.- Efectos biológicos potencialmente beneficiosos de la Idebenona

A1.- Incremento productor de energía

El hierro *ferroso* (**Fe²⁺**) resulta esencial cuando no indispensable para la actividad vital, ejerciendo un protagonismo clave tanto en la *biosíntesis* de **ATP** - el principal donador de energía del organismo - como en el juego de la *cadena de transporte de electrones* (**CTE**) a nivel mitocondrial, cuyos eventos también son impulsados por el **CoQ10**, pero con el riesgo añadido por éste de una producción excesiva de radicales libres.

En cambio, la **idebenona** - igualmente impulsora tanto de la *biosíntesis* de **ATP** como de la *cadena de transporte de electrones* (**CTE**) - previene y/o atenúa el riesgo que comporta un exceso de radicales libres.

A2.- Idebenona y antienvjecimiento: DNA nuclear y DNA mitocondrial

El **DNA** nuclear (**DNA_n**), heredado de nuestros progenitores (padre - madre), representa las impresiones digitales de nuestro organismo y posee una gran capacidad de reparación.

En cambio, el **DNA** mitocondrial (**DNA_{mt}**) proviene exclusivamente de la madre; y su capacidad de reparación es sensiblemente inferior, mermando notablemente su efectividad por el envejecimiento. En otras palabras, la generación-provisión de energía se resiente con la edad, denotándose especialmente este menoscabo energético funcional en órganos de trascendente y compleja calidad funcional: cerebro (neuronas y neuroglía); miocardio

(cardiomiocitos); musculatura esquelética; hígado (hepatocitos y células reticuloendoteliales).

Por tal motivo, resulta imprescindible aprovisionarse con suplementos de **idebenona** a partir de la edad madura, ya que con el avance de la edad disminuye el rendimiento energético.

A3.- Idebenona y defensa antineurotóxica contra los aminoácidos neuroexcitadores (aspartato y glutamato)

Estos aminoácidos son estimulantes del cerebro, más intensamente el **glutamato** que el **aspartato**, cuya función, normalmente, resulta beneficiosa. Mas, cuando estos *neuroestimulantes* se acumulan excesivamente: por intenso consumo de *glutamato sódico*, como potenciador del sabor-gusto de los alimentos; o de un edulcorante que contiene *aspartato*; o por traumatismos-lesiones cerebrales..., llegando en cualquier caso a generarse abundantes proporciones de radicales libres, causantes de alteraciones morfofuncionales del sistema nervioso central que afectan tanto a las *neuronas* como a la *neuroglía*, especialmente a sus *oligodendrocitos*.

Y la **idebenona**, potente antioxidante actúa como un resuelto agente protector - preservador de órganos frente a radicales libres - previniendo destacadamente a lo largo de la vida contra los efectos neurotóxicos derivados del acúmulo desbordante de los precitados aminoácidos neuroexcitadores; resulta en suma, un excelente protector de los lípidos de las membranas y de las proteínas celulares.

Mas por otra parte, hay también aminoácidos neuroinhibidores, como el *γ-aminobutirato (GABA)*, resultante de la *descarboxilación del glutamato*; y la **alanina** o *α-aminopropionato*; que, precisamente contrarrestan o se oponen a los efectos del glutamato y el aspartato.

4.- Asimismo, se atribuyen otras cualidades a la **idebenona** que resultan un tanto discutibles, como: efectividad sobre la atención, memoria y orientación en la enfermedad de Alzheimer, ataxia de Friedreich, depresión...

Bibliografía

- Agarwal A, Ferreira R (2004). “Estrés oxidativo y administración de antioxidantes en la esterilidad masculina”. <http://www.antioxidantes.com.ar/12!Ref00249.htm>.
- Allan CB, Lacourciere GM, Stadtan TC (1999): Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium». *Ann Rev Nutr*, **19**: 1-16.
- Arnold RN, Hogan JS, Weiss WP (1992): «Effect of long-or short-term feeding of α -tocopherol acetate to Holstein and crossbred beef steers on performance, carcass characteristics and beef color stability» *J Anim Sci*, **70**: 3055-3060.
- Aviram M et al (1998). “Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its sulphhydryl group and is different that required for its arylsterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonases allozymes Q and R. *Atherosc Thromb Vasc Biol* **18**: 1617-1625.
- Aviram M, Rosenblatt M (2004).” Paraoxonases 1, 2 and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development”. *Free Radical Biology and Medicine* **37**: 1304-1316.
- Aviram M (2004). “Role of antioxidants in the treatment of male infertility: an overview of the literature” RBM on line. Vol. 8. No 6. *Reproductive BioMedicine Online* www.rbmonline.com/article/1284onweb7April2004.
- Balercia G, ...Littarru G (2004). “Coenzyme Q10 may help treat male infertility according to study”. *Fertil Ster* **81**: 93-98.
- Barceloux DG (1999): «Selenium». *Clinical Toxicology*, **37**(2): 145-172.
- Beal MF (2003). “ Coenzyme Q10 and Parkinson”. *Ann Neurol* **53** (3 Suppl 1): S39-S48.
- Beckman KB, Ames BN (1998). “ Mitochondrial aging: open questions”. *Ann N Y Acad Sci* **854**: 118-127.
- Berry MJ, Banu L, Larsen PR (1991): «Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme». *Nature*, **319** (63(18):438-40.
- Bjorneboe A, Bjorneboe GEA, Drevon CA (1990) «absorption, transport and distribution of vitamin E». *J Nutr*, **120**: 233 - 42.
- Björnstedt M, Kumar S, Bjorkhem L, Spyrou G, Holmgren A (1997): «Selenium and the thioredoxin and glutaredoxin systems». *Biomed Environm Sci*, **10**: 271 -279.
- Bondi AA (1989): *Nutrición Animal*. Ed. Acribia.

Bowrey DJ, Morris-Stiff GJ; Puntis MCA (1999): «Selenium deficiency and chronic pancreatitis: disease mechanism and potential for therapy». *HPB Surgery*, **11**: 207-216.

Burton GW. (1994): «Vitamin E: molecular and biological functions». *Proceeding Nutrition Society*, **53**: 251-62.

Clark LC, Dalkin B; Krongrad A, Combs GF, Turnbull B, Slate EH, Witherington R, Herlong J, Janosko E, Carpenter D, Borosso C, Falk S, Rounder J (1998): «Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a doubleblind cancer prevention trial». *Brit J Urol*, **81**: 730-734.

Chan AC (1998): «Vitamin E and atherosclerosis». *J Nutr*, **128**: 1593-1596.

Charleux JL (1996): «Beta-Carotene, vitamin C and vitamin E: the protective micronutrients». *Nutr Rev*, **54**(11): S109- S114.

Cohn W. (1997): «Bioavailability of vitamin E». *Europ J Clin Nutr*, **51**(1): S80-S85.

Cohn W, Gross P, Grun H, Loechletter F, Muller DP, Zulauf M (1992): «Tocopherol transport and absorption». *Proc Nutr Soc*, **51**(2):179-88.

Combs GF, Gray WP (1998): «Chemopreventive agents: selenium». *Pharmacol Therapy*, **79**(3): 179-192.

Dallner G (2000).”Regulatory aspects of coenzyme Q metabolism”. Abstracts of the Second Conference of the International Coenzyme Q10 Association, Frankfurt (Germany) Dec 1-3.

Daniels LA (1996), Selenium metabolism and bioavailability. *Biological Trace Element Research*, **54**: 185-199.

Davies T, Kelleher J, Losowsky M (1969): «Interrelation of serum lipoprotein and tocopherol levels». *Clin Chim Acta*, **21**: 431-36.

Diplock AT (1985): «Vitamin E». In: *Fat-soluble vitamins*. Technomic Publishing Co. Lancaster, Pennsylvania. pp. 154-224.

Fairweather-Tait, SJ (1997): «Bioavailability of selenium». *Europ J Clin Nutr*, **51**(suppl. 1): S20-S23.

Folkers K, Vadhanavikit S, Mortensen SA (1985), “Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10”. *Proc Natl Acad Sci USA* **82**: 901-904.

Fosslien E (2001).”Mitochondrial medicine-molecular pathology of defective oxidative phosphorylation”. *Ann Clin Lab Sci* **31**(1): 25-67.

- Feancis GS (2001). "Pathophysiology of chronic heart failure". *Am J Med* **110** (Suppl A): 375-465.
- Frei J, ...Balz S (1990). "Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations". *Proc Natl Acad Sci* **87**: 4879-4888.
- Gallo-Torres HE (1980): *Absorption. In: Vitamin E: A comprehensive treatise*. Marcel Dekker Inc.: New York, pp. 170-192.
- Gandarias (de) JM, Sabino EN (2004). "IODO" (I). 2^a ed. *Monografías de la Real Academia de Medicina del País Vasco*.
- Girndt M, Kaul H, Lengler S, Sester U, Sester M, Köhler H (1999): Immunological biocompatibility characterisation of a vitamin E bonded membrane. Contribution. *Nephrology*. Basel, Karger, **127**: 226-242.
- Götz NE, ...Gerlach M (2000). "Altered redox state of platelet coenzyme Q10 in Parkinson's". *J Neural Transm* **107** (1): 41-48.
- Grundman M (2000): «Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials». *Am J Clin Nutr*, **71**: 630S-636S.
- Hano O et al (1994). "Coenzyme Q10 enhances cardiac functional and metabolic recovery and reduces C²⁺ overdose during postischemic reperfusion" *Am J Physiol* **266**: H2174-H2181.
- Han SN, Meydane SN (1999): «Vitamin E and infectious diseases in the aged». *Proc Nutr Soc*, **58**: 697-705.
- Higdon J & Stoker R (2003). "A randomized placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in Huntington's disease. *Neurology* **57**: 397-404 (The Linus Pauling Institute, from Oregon State University; and from the Heart Research Institute, Sydney, Australia) .
- Holben DH, Smith AM (1999): «The diverse role of selenium within selenoproteins: a review». *J Am Diet Ass*, **99**(7): 836-843.
- Jakubowski HG (2000). *J Biol Chem* **275**: 3957-3962.
- Kalen A, Appelkvist EL, Dallner G (1989). "Age-related changes in the lipid composition of rat and human tissues". *Lipids* **24** (7): 579-584.
- Klink G, Buchs A, Gülacar FO (1991): «Tocopherol esters from» *Nymphaea alba* and *Nuphar luteum*. *Phytochemistry*, **36**: 813-14.
- Köhrle J (1999): «The trace element selenium and the thyroid gland». *Biochimie*, **81**: 527-533.

Kuhlenkamp J., Ronk M., Yusin M., Stolz A., Kaplowitz N. (1993): «Identification and purification of a human liver cytosolic tocopherol binding protein». *Protein Expression and Purification*, **4**(5):382-9.

Larry-Smith K, Hogan JS, Weiss WP (1997): «Dietary vitamin E and selenium affect mastitis and milk quality». *J Anim Sci*, **75**: 1659-1665.

Lemone P (1999): Vitamins and minerals. *JOGNN*, **28**(5): 520-533.

Levander OA (1997): «Selenium requirements as discussed in the 1996 joint FAO/IAEA/WHO expert consultation on trace elements in human nutrition». *Biomed Environm Sci*, **10**: 214-219.

Levander OA, Beck MA (1997): «Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease. Insights from coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E». *Biological Trace Element Research*, **56**: 5-21.

Mackness MI et al (1997). “The aoenzymes of paraoxonases determine the effectiveness of high density lipoproteins in protecting of low density lipoproteins against lipid peroxidation”. *Lancet* **349**: 851-852.

Mackness B, Durlington PN, Mackness MI (1999). “Polymorphisms of paraoxonase genes and low density lipoproteins lipid peroxidation”. *Lancet* **353**: 460-469. (Medline).

Matsumoto H, Miyawaki F et al (1984). “Effect of Coenzyme Q10 pretreatment on myocardial preservation”. *Heart transplantation* **3**: 160-165.

Matsumoto H, Inoue N, Takaoka A (2004). “Depletion of antioxidants is associated with no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction”. *Clin Cardiol* **27**: 466-470.

McCarthy S et al (2004). “Paraquat induces oxidative stress and neuronal cell death; neuroprotection by water-soluble Coenzyme Q10”. *Toxicol Appl Pharmacol* **202** (1): 21-31.

McDonald P, Edwards , Greenhalgh JED, Morgan CA (1999): *Nutrición animal*. Ed. 4 Acribia.

Menke T, ... Andler W (2004). “Plasma levels of CoQ10 in children with hyperthyroidism”. *Horm Res* **61** (4) 153-158.

Menke T, ... Andler W (2004). Plasma levels and redox status of coenzyme Q10 in infants and children”. *Biofactors* **20** (3): 173-81.

Mertz W (1986). *Trace elements in human and animal nutrition*. Ed. Acade. Press.

Meydani SN, Beharka AA (1999): «Recent developments in vitamin E and immune response» *Nutrition Reviews*, **56**(1): S49 S58.

- Müller DPR (1994): «Vitamin E and other antioxidants in neurological function and disease». In: *Natural antioxidants in human health and disease*. Acad Press, San Diego and London, pp 535-65.
- Müller T et al (2003). “CoQ10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson’s disease”. *Neurosci Lett* **341**: 201-204.
- Nelson MA, Porterfield BW, Jacobs ET, Clark LC (1999): «Selenium and prostate cancer prevention». *Seminars in Urologic Oncology*, **17**(2): 91-96.
- Nève J (1995): «Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity». *Journal Trace Elements*, **9**: 65-73.
- Nève J (1996): «Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases». *Journal of Cardiovascular Risk*, **3**: 42-47.
- Nguyen SG, Sok DE (2004). “Preferential inhibition of paraoxonase activity of paraoxonase 1 by negative charged lipids”. *J Lipid Res* **45**: 2211- 2220.
- Noguchi N, Niki E (1998): «Dynamics of vitamin E action against LDL oxidation». *Free Radical Research*, **28**: 561-572.
- Noguchi N, Gotoh N, Etsuo N (1998): «Action of vitamin E as antioxidant against oxidative modification of low density lipoproteins». *BioFactors*, **7**: 41-50.
- Oldfield JE (1997): «Observations on the efficacy of various forms of selenium for livestock: a review». *Biomedical and Environmental Sciences*, **10**: 280-291.
- Ortuño J, Ros G, Periago MJ, Martínez C, López G, Rodrigo J (1997): «Importancia nutricional del selenio». *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, **47**(1): 6-13.
- Prasadas B, Beck FWJ...(2004). “Antioxidant effect of zinc in humans”. *Free Radical Biology & Medicine* **37**: 1182-1190.
- Reed JC (2000).” Mechanisms of apoptosis”. *Am J Pathol* **157**: 1.415 -1.430.
- Rojas Hidalgo E (1998): Vitaminas. *Consideraciones bioquímicas, nutricionales y terapéuticas*. Universidad Nacional de Educación a Distancia.
- Röses P, Toeller M (1999): «Vitamin E in diabetes. Increased oxidative stress and its prevention as strategy to prevent vascular complications?». *Internat J Vitamin Nutr Res*, **69**(3): 206-212.
- Rosenblatt M, Hayek T, Hussein K, Aviram M (2004). “Decreased macrophage paraoxonase 2 expression in patients with hypercholesterolemia is the result of their increased cellular content: effect of atorvastatin therapy”. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* **24**: 175-180.

Ross R (1999). "Atherosclerosis-an inflammatory disease". *N Engl J* **340** (2): 115-126.

Sánchez Fernández C E (2002). "Evaluación del Patrón Alimenticio en Adolescentes escolarizados de Vitoria-Gasteiz durante la década de los 90". **Tesis Doctoral**.

Sardesai V (1998): *Introduction to clinical nutrition*. New York. Marcel Dehker Inc.

Seko Y, Imura N (1997): «Active oxygen generation as a possible mechanism of selenium toxicity». *Biomedical and Environmental Sciences*, **10**: 333-339.

Schultz M, Leist M, Petrizika M, Gassmann B, Brigelius R (1995): «Novel urinary metabolite of alpha-tocopherol, 2, 5, 7, 8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman, as an indicator of an adequate vitamin E supply?». *Am J Clin Nutr*, **62**(6):1527S-1534S.

Shults CW, Haas R, Passov D, Beal MF (1997). "Coenzyme Q10 levels correlate with the activities of complexes I and II/III in mitochondria from parkinsonian and non parkinsonian subjects" *Ann Neurol*, **42** (2): 261-264.

Shults CW, Haas RH, Beal MF (1999). "A possible role of coenzyme Q10 in the etiology and treatment of Parkinson's disease". *Biofactors*, **9** (2): 267-72.

Shults CW et al (2002). "Effects of CoQ10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline". *Ann Neurol*, **59** (10): 1523-27; (Parkinson Study Group).

Shults CW et al (2003). "CoQ10 in neurodegenerative diseases". *Curr Med Chem*, **10**: 1917-21.

Soonswang J et al (2005). "The effects of Coenzyme Q10 on Idiopathic Chronic Dilated Cardiomyopathy in Children" *Pediatr Cardiol*, Jan **27** (E pub ahead of print).

Scott ML (1978): «Vitamin E». In: *The fat soluble vitamins*. Plenum Press. New York. 1978 pp. 133-210.

Takanami Y, Iwani H, Shimomitsu L. (2000): «Vitamin E supplementation and endurance exercise». *Sport Medical*, **29**(2): 73-83.

Thomson BR, Dretsch IM (1981): «Intestinal lipid absorption: Major extracellular and intracellular events». *Physiol Gastrointest Tract*, **2**: 1147-1220.

Traber MG, Arai H (1999): «Molecular mechanisms of vitamin E transport». *Ann Rev Nutr*, **19**: 343-355.

Traber MG, Ramakrishnan R, Kayden HJ (1994): «Human plasma vitamin E kinetics demonstrates a rapid recycling of plasma RRR- α -tocopherol». *Proc Natur Acad Sci*, **91**: 10005-8.

Traber MG, Sies H (1996): «Vitamin E in humans: demand and delivery». *Ann Rev Nutr*, **16**: 321-347.

Traber MG (1999): «Molecular mechanisms of vitamin E transport». *Ann Rev Nutri*, **19**: 343-355.

Traber MG (1999): «Utilisation of vitamin E». *Biofactors*, **10**: 115-120.

Tran MT et al (2001). “ Role of CoQ10 in chronic heart failure, angina and hypertension”. *Pharmacology* **21**:797- 806.

Trupp RJ, Abraham WD (2002). “Congestive heart failure”. In Rakel RE, Bope ET, eds Rakel: *Conn's Current therapy* 54th ed. New York: Saunders Company; 306-313.

Turkoski BB, Lance BR, Janosik JE (1998): *Brief information handbook for nursing*. Hudson. OH: Lexicomp.

Vatassery GT (1994): «Determination of tocopherols and tocopherolquinone in human red blood cell and platelet samples». *Methods in Enzymology*, **234**: 327-331.

Wang X, Quinn PJ (2000): «The location and function of vitamin E in membranes (review)». *Molecular Membrane Biology*, **17**: 143-156.

Watts GF, et al (2002). Coenzyme Q10 improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus”. *Diabetologia* **45** (3): 420-426.

Whanger P, Vendeland S, Park YC, Xia Y (1996): «Metabolism of subtoxic levels of selenium in animals and humans». *Ann Clin Laborat Sci*, **26**(2): 99- 113.

Wilson RB, Roof DM (1997). “Respiratory deficiency due to loss of mitochondrial DNA in yeast lacking the frataxin homologue”. *Natur Genet* **16**: 352-357.

Witting PK, Upston JM, Stocker R (1998): «The molecular action of α -tocopherol in lipoprotein lipid peroxidation. Pro- and antioxidant activity of vitamin E in complex heterogeneous lipid emulsions». *Subcellular Biochemistry*, **30**: 345-390.

Wretling A (1982): «Standards for nutritional adequacy of the diet: European and WHO/FAO viewpoints». *Am J Clin Nutr*, **36**(2):366-75.

Zandi PP, ... Khachaturian AS (2004). “Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements”. *Arch Neurol* **61**: 82-88.