

Capítulo 10



10

Uso de Antioxidantes en Altitud

Dr. Juan Silva Urra.

Médico Centro de Ergonomía del Trabajo Humano en Altitud
CETHA - ACHS

Médico Centro de Iniciación y Especialización Deportiva
DIGEDER II Región

Uso de Antioxidantes en Altitud

Dr. Juan Silva Urra.

Médico Centro de Ergonomía del Trabajo Humano en Altitud

CETHA - ACHS

Médico Centro de Iniciación y Especialización Deportiva

DIGEDER II Región

La exposición crónica intermitente a altitud, modalidad de explotación minera que en las dos últimas décadas se ha implantado en Chile, tiene al menos dos elementos a considerar desde el punto de vista de la Salud Ocupacional:

a) La exposición aguda a la que se somete un trabajador en cada ascenso, cuya frecuencia depende del turno al que esté adscrito, existiendo una gran variedad de éstos (4x3; 4x4; 5x2; 7x7; 10x10; 20x10 etc.), donde la 1ª cifra expresa los días de permanencia en altitud (hipoxia hipobárica) y la 2ª cifra los días de descanso a menor altitud o a nivel del mar, y **b)** la exposición crónica debida a la permanencia por meses o años en éste sistema, de ir y venir, entre la altitud y el nivel del mar (10).

Las consecuencias fisiológicas de esta nueva relación hombre y trabajo ha generado un creciente interés a nivel de investigación básica y clínica, tanto en ámbito nacional como internacional. (1,5,8,24,29). Hay autores que plantean que puede haber aumento del estrés oxidativo tanto en condiciones de hipoxia (17) como en condiciones de reoxigenación (12,21,22) y que el consumo de antioxidantes puede modificar y prevenir el daño potencial derivado del estrés oxidativo producido por estas condiciones.

Radicales Libres y Peroxidación Lipídica

Un radical libre es una especie química con capacidad de existencia independiente (Pryor, 1966) que contiene uno o más electrones desapareados en su órbita externa. (9,12). La presencia de un electrón desapareado tiende a producir especies altamente reactivas que pueden interactuar con numerosas moléculas de importancia biológica. Así, en condiciones que lleven a un aumento en la producción de radicales libres, se puede provocar daño en numerosos sistemas biológicos, ya que proteínas, DNA y lípidos son las moléculas preferentemente afectadas por la acción de radicales libres. (9, 12, 15), La peroxidación lipídica es el

más estudiado de los efectos provocados por la acción de radicales libres. La presencia de dobles enlaces en los ácidos grasos poliinsaturados los hace particularmente susceptibles a sufrir peroxidación. (12)

Así, si bien la peroxidación lipídica es un proceso continuo y fisiológico que actúa como un renovador de membranas biológicas en condiciones normales, su excesiva activación ha sido implicada en el desarrollo de varias condiciones de enfermedad, como aterosclerosis, diabetes, cáncer (9, 12).

Aparte del deterioro de los lípidos de la membrana, los radicales libres pueden causar cambios en estructuras proteicas alterando funciones enzimáticas específicas. Edema y lisis de la membrana mitocondrial, así como las alteraciones en la actividad de NADH-citocromo c reductasa en mitocondria de hígado y corazón han sido asociados con daño por peroxidación lipídica (12).

La producción de radicales libres se incrementa durante el ejercicio y algunos investigadores han postulado que éste incremento puede contribuir a la fatiga y daño muscular inducido por el ejercicio (4). Estrés oxidativo es el término usado para describir el estado de daño celular que ocurre cuando la producción de radicales libres y sustancias reactivas derivadas del oxígeno, superan los mecanismos antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos de un organismo.

Estrés Oxidativo y Ejercicio

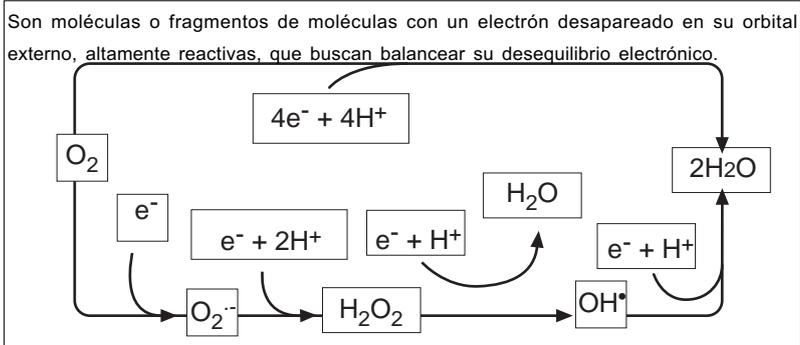
Como consecuencia de la vida aeróbica, los organismos vivos deben enfrentar la continua generación de especies reactivas derivadas del O_2 . La mayor fuente endógena de éstas ocurre asociado a reacciones normales tales como la generación de energía en la mitocondria o durante la detoxificación de sustancias tóxicas en el sistema P-450 (14).

El rol del O_2 en la generación de radicales libres, deriva de su papel de aceptor de electrones al final de la cadena respiratoria para formar agua. Cuando el O_2 recibe los electrones en forma univalente (uno, dos o tres) lleva a la formación de Superóxido, Peróxido de Hidrógeno y al Radical Hidroxilo respectivamente (Figura N° 1).

Figura N° 1

Radicales Libres

Producción de especies reactivas del O₂, durante la reducción del O₂ hasta agua en la Mitocondria.



Bioquímica de Harper. pp708, 1994

10

Boveris y Chance (1973), han estimado que entre 2 a 5% del consumo de O₂ mitocondrial deriva a la formación de Superóxido durante la respiración celular normal (12,25); la tasa de formación mitocondrial de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) es aparentemente dependiente de la tasa metabólica de éste organelo, por lo que cabría esperar que un metabolismo aeróbico elevado lleve a un incremento en la generación de radicales libres del O₂.

Haber y Weiss (1934) propusieron que la generación del más reactivo de los radicales derivados del O₂, el Hidroxilo (OH[•]) provenía de la siguiente reacción:



Esta reacción es posible, aunque lenta, y en la práctica casi inexistente en los sistemas vivos. Estudios recientes indican que la presencia de un agente catalizador (como Fe) puede acelerar ésta reacción (Mc Cord and Day, 1978). la generación de radicales altamente reactivos a partir de especies moderadamente reactivas y la necesidad de catalización por metales son reacciones que se dan en los seres vivos y particularmente durante el ejercicio (12).

Durante el ejercicio se promueve la degradación proteica, los metales están unidos a los transportadores más laxamente; de tal manera que al acoplar un consumo de O₂ incrementado asociado a la actividad física, el organismo puede ser más susceptible a sufrir daño por radicales libres (12).

Debe señalarse que muchas otras condiciones no dependientes de O₂ pueden producir radicales libres en el organismo. Se plantea que fuerzas compresivas intraarticulares (Symons, 1988), trauma articular, inflamación, incremento en el nivel de catecolaminas, elevada tasa de autoxidación de la hemoglobina durante y después del ejercicio pueden estar implicadas en la producción de radicales libres. También se ha sugerido que la hipotermia inducida por el ejercicio puede gatillar estrés oxidativo por desacoplamiento mitocondrial, pérdida del control respiratorio celular y proliferación de radicales libres (Salo, 1991) (12).

En un modelo de isquemia-reperfusión, la peroxidación lipídica ocurre cuando un evento que promueve la acumulación de donadores de electrones (por ejemplo NADH), es seguido de otro que lleva a un exceso de aceptores de electrones (por ejemplo, el O₂). Durante un ejercicio intenso se generan condiciones fisiológicas similares a las descritas.

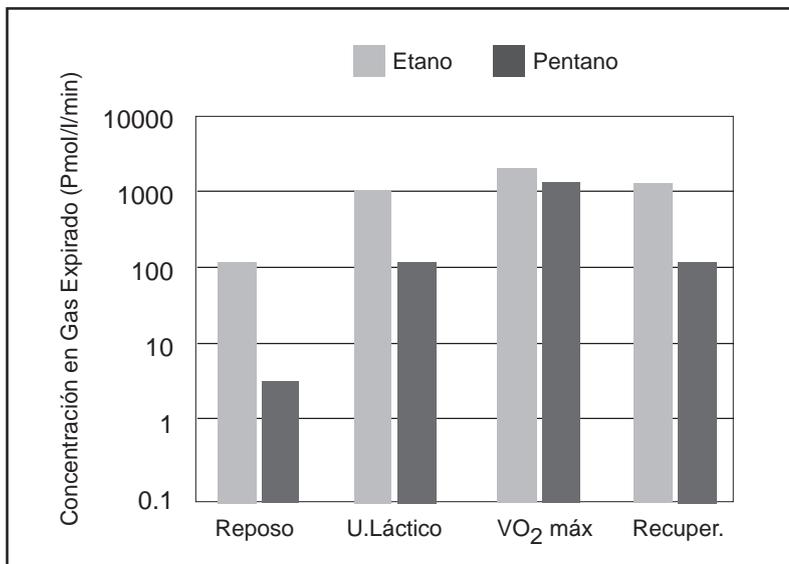
Kanter (1988) encontró una alta correlación ($r=0.85$) entre Malondialdehído (MDA), marcador indirecto de peroxidación lipídica y Creatínkinasa (CK) como indicador de daño muscular (11). McBride (1997) concluye que ejercicios de resistencia con cargas altas (10RM) incrementa la producción de radicales libres y que al suplementar con VIT E disminuye la disrupción de la membrana muscular.

Hay estudios que demuestran que la producción de radicales libres depende de la intensidad del ejercicio. Realizando ejercicio a un 50% del VO₂ máx ya se ha encontrado incremento en la peroxidación lipídica (Balke, 1984; Dillard, 1987). Leaf (1997) encontró aumento progresivo en la exhalación

de etano y pentano a partir del reposo, pasando por el umbral láctico y consumo máximo de O₂, y recuperación progresiva hacia valores basales a los 5 minutos pos ejercicio (13) (Figura N° 2).

Figura N° 2

Etano y Pentano a distintos tiempos de una prueba de VO₂ máx en sujetos sanos



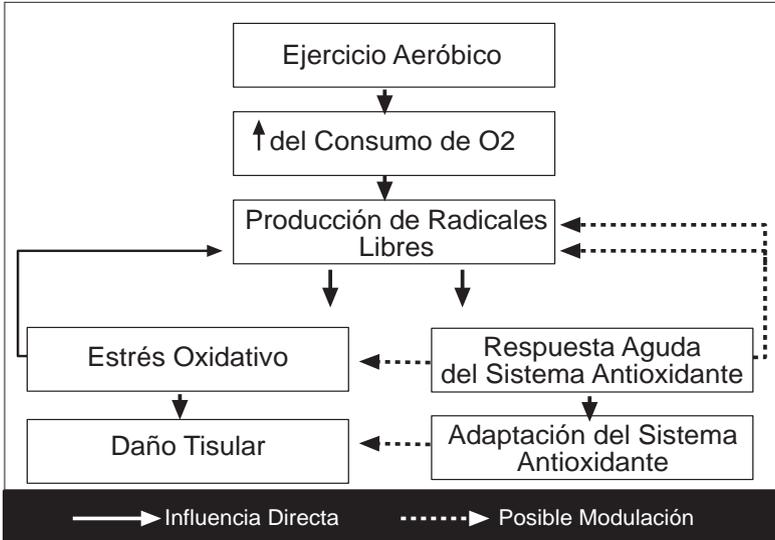
10

Los efectos de la intensidad del ejercicio sobre la peroxidación lipídica. LEAF, D. Medicine and Science in Sports and Exercise p 1036-39, 1997

Sin embargo, no todos los estudios han demostrado evidencias de aumento en la producción de radicales libres inducido por el ejercicio (Saxton, 1998; Shalin, 1992) y la importancia real del estrés oxidativo durante y después del ejercicio aún debe ser bien establecida. Existe algún acuerdo en que el entrenamiento de resistencia puede inducir un aumento en las enzimas oxidativas y de ésta manera llevar a un mejor estado antioxidante; de tal manera que se especula que aquellos “deportistas de fin de semana”, que realizan actividad física esporádica, pueden beneficiarse más con un suplemento antioxidante (ya que tendrían un menor estado antioxidante), que deportistas regulares (Figura N° 3).

Figura Nº 3

Hipótesis para la respuesta antioxidante y adaptación del organismo durante el ejercicio



Estrés Oxidativo y Altitud

Hay un creciente incremento en las investigaciones que plantean que la exposición aguda a altitud aumenta el estrés oxidativo, por aumento en la producción de radicales libres derivados del O_2 (23,25,27). Esta aparente paradoja, ya que la altitud es un medio hipóxico, se explicaría planteando a la hipoxia hipobárica como un modelo de isquemia-reperusión, en donde regiones con vasoconstricción no homogénea se verán expuestas a una posterior reperusión, pudiendo ocurrir verdaderos estallidos de producción de radicales libres en relación a la reoxigenación (1, 15, 17).

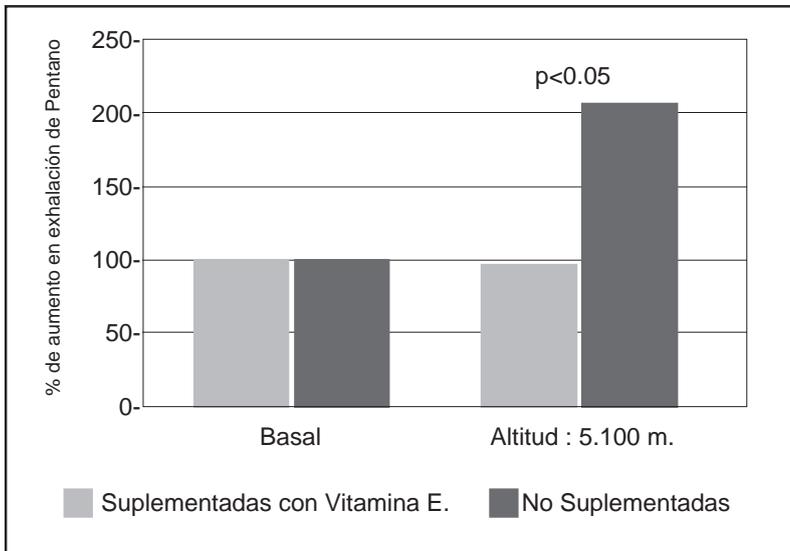
Cuando se realiza esfuerzo físico en altitud, existe una potenciación de los efectos oxidativos. Sabemos que el gasto energético de un esfuerzo submarino es independiente de la altitud, pero representa un porcentaje mayor del VO_2 máx. (6, 14, 16, 28, 30), cuando éste esfuerzo es realizado en altitud y por lo tanto demandará una mayor carga sobre el sistema cardiopulmonar para poder mantener el gradiente de difusión y asegurar el suministro de las

cada vez más escasas moléculas de O_2 a medida que se asciende a mayores altitudes.

Un estudio de exposición a una altitud de 5.100 m, muestra un aumento en un 100% en la exhalación de pentano (marcador de peroxidación lipídica) y una disminución del umbral anaeróbico, evidenciando estrés oxidativo y baja en el rendimiento aeróbico y que esto puede ser prevenido con el uso de Vitamina E (25). (Figura N° 4)

Figura N° 4

Efecto de la exposición a altitud (5.100 m.) sobre la peroxidación lipídica.
Simon-Schnass, I.M Nutrition at High Altitud. J. Nutr. 122:778-781.



Recientemente un estudio en músculo diafragmático de rata demuestra que la hipoxia por sí sola, sin reoxigenación o reperusión posterior provoca un aumento de las sustancias oxidantes y lleva a disfunción muscular esquelética (17).

Antioxidantes, Estrés Oxidativo y Altitud

La teoría del daño tisular por radicales libres se apoya en dos supuestos: a) que hay un incremento en la producción de radicales libres y otras sustancias reactivas derivadas del O_2 y b) que el sistema de antioxidantes no es suficiente para proteger al organismo contra las especies tóxicas producidas (15).

El organismo está equipado con un sistema de antioxidantes compuesto por: enzimas antioxidantes, vitaminas, glutatión y grupos sulfidrilos. Las enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa catalizan la reducción univalente de sustancias reactivas del O_2 . Glutatión juega un importante rol en el mantenimiento del estado redox intracelular y las vitaminas están involucradas en el atrapamiento directo de radicales libres derivados del O_2 . También existen otros micronutrientes como selenio, zinc, manganeso, cobre, etc. que forman parte de la estructura de algunas moléculas antioxidantes (15).

Es generalmente aceptado que vitaminas E, C y B-caroteno juegan un rol en la protección celular del daño por radicales libres durante ejercicio intenso (15). La Vitamina E es el más importante antioxidante que actúa a nivel de las membranas biológicas, incorporada virtualmente dentro de la bicapa lipídica (2, 4, 12, 18, 20). Se concentra principalmente en la membrana del glóbulo rojo 1:1000 (Vitamina E/Lípidos); en la membrana mitocondrial 1:2000 y el resto de las membranas biológicas 1:3000 (27). A pesar del bajo contenido relativo de Vitamina E, su concentración en los tejidos es muy estable y difícil de depletar en forma aguda. El déficit de Vitamina E ha sido consistentemente asociado a peroxidación lipídica (27). Las evidencias experimentales en animales alimentados con dietas bajas en Vitamina E, indican que hay pérdida de la fluidez de la membrana celular, reducción de la respiración mitocondrial, daño muscular esquelético y miocardiopatía (15).

Si bien es rara la deficiencia de Vitamina E en un individuo con una dieta balanceada, es posible que quien se somete a una rutina de ejercicio intenso y no consume una dieta balanceada pueda estar en riesgo de sufrir daño oxidativo en sus tejidos activos (15).

Vitamina C es hidrosoluble y está presente tanto en el comportamiento citosólico de la célula como en el fluido extracelular (9, 18, 24). Su función antioxidante está estrechamente ligada a la Vitamina E; la distribución

espacial de las dos vitaminas permite que la vitamina C tenga acceso directo a los radicales derivados de Vitamina E en la fase lipídica de la membrana celular (2, 12, 15). Así, la Vitamina C entrega un electrón a la Vitamina E, dejándola disponible para una nueva reacción. La Vitamina C, además puede ser un efectivo antioxidante frente al ozono (18, 22) y puede jugar un rol protector de la función contráctil en el ejercicio excéntrico (7).

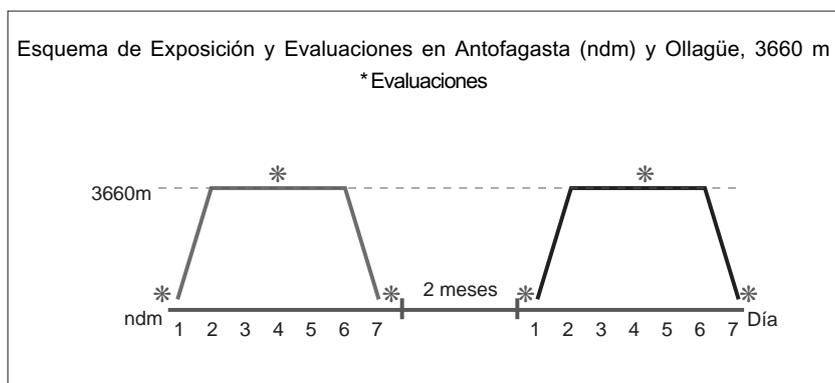
Uso de Antioxidantes en Altitud

Al actuar en forma combinada la Vitamina E y la Vitamina C, para atrapar radicales libres, detener la propagación y finalizar la reacción en cadena de la lipoperoxidación durante el ejercicio intenso cualquier esquema de suplementación con antioxidantes debiera considerar al menos una mezcla de éstas dos vitaminas. En un estudio inicial de suplementación con una mezcla de antioxidantes, (400 U.I. de Vitamina E y 1 gr. de Vitamina C por 2 meses), durante exposición aguda en cámara hipobárica a 4500 m. de altitud, se encontró un aumento significativo del malondialdehído (MDA), evidencia indirecta de aumento en la peroxidación lipídica. Después del consumo de antioxidantes se encontró una mejoría significativa en la ventilación máxima y en la saturación de la hemoglobina en los suplementados (23).

Continuando ésta línea se decidió estudiar en condiciones naturales, el aumento del estrés oxidativo asociado a esfuerzo máximo, tanto a nivel del mar, al ascender a una altitud de 3.600 m (Ollagüe, II Región), como al retomar desde la altitud y los efectos del consumo de antioxidantes en éstas condiciones (Figura Nº 5).

Figura Nº 5

Esquema de exposición a altitud y toma de muestras sanguíneas (*).



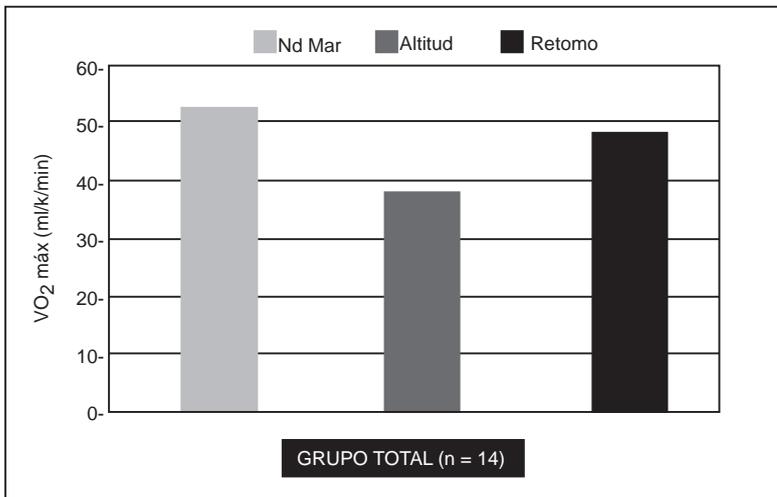
Un grupo de 14 estudiantes de la Universidad de Antofagasta, varones, voluntarios, sanos residentes de nivel del mar, fueron distribuidos en forma aleatoria en 2 grupos con igual número de integrantes: grupo A (n=7) placebo y grupo B (n=7) suplementado con 400 U.I. de Vitamina E y 500 mg. de Vitamina C durante 2 meses.

Se efectuaron mediciones de potencia aeróbica máxima a nivel del mar, en altitud y al retornar antes y después de los 2 meses del consumo de antioxidantes. El VO₂ máx y otros parámetros cardiorespiratorios fueron medidos con el ergoespirómetro K4, sistema telemétrico que mide O₂ y CO₂ en forma directa del aire espirado. Además se midió Malondialdehído (MDA) y Vitamina E en plasma y enzimas antioxidantes en glóbulo rojo como indicadores del estado oxidativo antes y después de esfuerzo máximo.

Los resultados preliminares muestran una caída significativa del VO₂ máx en el grupo total, al ascender a 3.600 m. ($p=0.02$), que no se recupera al retornar a nivel del mar (Figura N° 6).

Figura N° 6

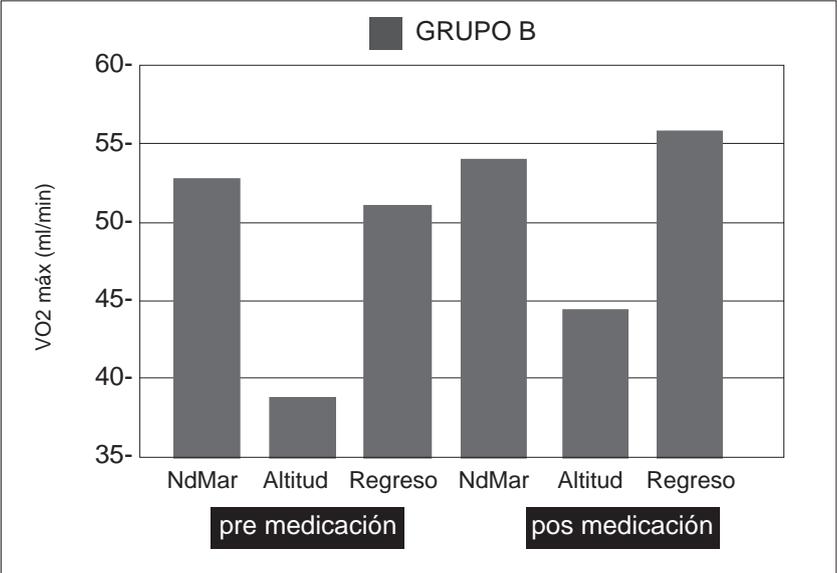
Consumo Máximo de Oxígeno (VO₂ máx ml/k/min), a nivel del mar, en altitud (Ollagüe, 3660 m) y retorno.



Después del consumo de antioxidantes, el deterioro de la potencia aeróbica máxima fue significativamente menor en el grupo suplementado (Figura N° 7).

Figura N° 7

Consumo máximo de oxígeno pre y pos antioxidantes, a nivel del mar, en altitud (Ollagüe, 3660 m) y retorno.



Asi mismo, éste grupo tuvo una mejoría significativa en la ventilación máxima ($p=0.03$). Además en altitud hubo un aumento significativo tanto en los niveles de MDA ($p=0.05$), como en el consumo de Vitamina E ($p=0.03$). Próximos estudios debieran centrarse en la interesante relación que parece darse entre el consumo de antioxidantes, la mejoría de la ventilación y la potencia aeróbica máxima.

Bibliografía

1. **Behn, C.** Hypobaría. En: Curso Internacional de Ambientes Extremos, Escuela de Pos Grado, Universidad de Chile. Junio 1990.
2. **Bieri, J** Vitamina E. En: Conocimientos actuales sobre Nutrición. Organización Panamericana de la Salud. 13: 136-141. 1991
3. **Cymerman, A.**, J.T. Reeves, J.R. Sutton, P.B. Rock, B.M.Groves, M.K.Malconian, P.M. Young, P.D.Wagner, and Ch.S. Houston. Operation Everest II: maximal oxygen uptake at extreme altitude. J. Appl. Physiol. 66: 2446-2453, 1989.
4. **Dekkers, J.C., L.J.P. Van Doornen and H.C.G. Kemper.** The Role of Antioxidant Vitamins and Enzymes in the Prevention of Exercise-Induced Muscle Damage. Sports Med. 21: 213-238, 1996.
5. **Donoso, H.**, H. Oyanguren. Efectos de la altura sobre el nivel del mar en trabajadores que a diario suben a laborar en ese medio pero que residen a baja altura Archivos de la Sociedad Chilena de Medicina del Deporte. 29: 66-70, 1984.
6. **Donoso, H.**, J. Sanchez. Máximo consumo de oxígeno (VO_2 máx.) en muestras de la población chilena general y deportiva. Archivos de la sociedad chilena de Medicina del Deporte 35: 36-41. 1990.
7. **Jackeman, P. S. Maxwell.** Effect of antioxidant vitamin supplementation on muscle function after eccentric exercise. Eur J Appl Physiol 67:426-430. 1993.
8. **Jalil, M.J., S.J.Braun, G.Chamarro, P. Casanegra, F. Saldías, T. Beroiza, A. Foradori, R. Rodriguez, M.Morales.** Respuesta al Ejercicio en Trabajadores Cronicamente expuestos a Hipoxia Hipobarica Intermitente. Rev. Méd. de Chile, 122:1120-1125, 1994.
9. **Jenkins R.R.** Free Radical Chemistry, Relationship to Exercise. 7. Sports Medicine 5:156-1470, 1988.

10. **Jimenez, D.** La exposición crónica intermitente a gran altura. En: Minería Chilena 194:107-123, 1997.
11. **Kanter, M., G. Lesmes, L. Kaminsky et al.** Serum creatine kinasa and lactate deshidrogenasa changes following and eighty kilometer race. Eur J Appl Physiol 57: 60-63. 1988
12. **Kanter, M.** Free Radicals and Exercise: Effects of Nutritional Antioxidant Supplementation. IN: Exercise and Sport Sciences Reviews. 23:375-397. 1995.
13. **Leaf, D.A., M.T. Kleinman, M. Hamilton, T.J. Barstow;** The effect of exercise intensity on lipid peroxidation. Med.Sci. Sports. Exerc. 29: 1036-1039, 1997.
14. **Levine, B.D., J. Stay-Gundersen;** Living high-training low: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training of performance. J. Appl. Physiol. 83: 102-112, 1997.
15. **Li, Li, Ji, Exercise and Oxidative Stress;** Role of the Cellular Antioxidant Systems. In: Exercise and Sport Sciences Reviews. 23: 135-166. 1995.
16. **McArdle, W.D., F. Katch, V. Katch;** Exercise at Medium and High Altitude. In: Exercise Physiology 4th Edition, Williams & Wilkins. 24: 483-498, 1996.
17. **Mohanraj, P.J. Merola;** Wright, and T. Clanton. Antioxidant protect rat diafragmatic muscle function under hypoxic conditions. J.Appl. Physiol 84(6): 1960-1966, 1998.
18. **Murray, R., D. Granner, P. Mayes, V. Rodwell;** Estructura y función de las vitaminas liposolubles. En: Bioquímica de Harper. 53:701-713.
19. **Poole, D.C., R. S. Richardson;** Determinants of Oxygen Uptake, Implications for Exercise Testing. Sports Med. 24: 308-320, 1997.
20. **Pryor, W.** Can vitamina E protect human against the patological effects of ozone in smog? Am J Clin Nutr 53:702-722. 1991.

21. **Richalet, J.P.**; High altitude pulmonary oedema: still a place for controversy?. *Thorax*; 50: 923-929, 1995.
22. **Rokitzki, L., E. Logemann, A.N. Sagredos, M. Murphy, W. Wetzel-Roth, J. Keul.** Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. *Acta Physiol Scand* 151:149-158, 1994.
23. **Sandoval, M., C. Behn**; Efectos de1 consumo de antioxidantes en exposición aguda en Cámara Hipobárica. III Congreso Mundial de medicina de Montaña y Fisiología de Altitud. El Cuzco, Lima Perú, 1995.
24. **Sauberlich, H.** Acido Ascórbico. En: Conocimientos Actuales sobre Nutrición. Organización Panamericana de la Salud. 15: 152-162. 1991
25. **Simon-Schnass, I.M.** Nutrition at High Altitude. *J. Nutr.* 122: 778-781. 1992.
26. **Singh, V.N.** A current perspective on Nutrition and Exercise. *J. Nutr.* 122: 760-765. 1992.
27. **Tiidus, P.M. M.E.** Houston. Vitamin E Status and Response to Exercise Training. *Sports Med.* 20:12-23, 1995.
28. **Ward, M.P., J.S. Milledge, J.B. West.** Exercise. In: High Altitude Medicine and Physiology. 2nd Edition 10: 218-239, 1995
29. **West, J. B.** Oxygen enrichment of room air to relieve the hypoxia of high altitude. *Respiration Physiology* 99: 225-232, 1995.
30. **Wolski, L.A., DC. Mc Kenzie, H.A. Wenger.** Altitude Training for Improvements in Sea Level Performance. *Sports Med.* 22: 251-263, 1996.

