



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



ESTRÉS OXIDATIVO EN EL INFARTO CEREBRAL

Silvia Ruiz-Crespo, José María Trejo*, Celia Guerrero, Pilar Muñiz,
Mónica Cavia, Marta Herreros, María Jesús Coma

Unidad de Investigación y *Servicio de Neurología.
Complejo Asistencial Universitario de Burgos
Burgos. España

[srcrespo @ hgy.es](mailto:srcrespo@hgy.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:21-26

Comentario del revisor Dra. Pilar Codoñer Franch. Profesora Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia. Sección de Nutrición, Gastroenterología y Hepatología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. España.

Comentario del revisor Dra. Dolores Rivero Pérez. Profesora de Tecnología de los Alimentos. Dpto. Biotecnología y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Burgos. España.

ABSTRACT

Several studies focus on flavonoid protection mechanisms in neurodegenerative diseases and neuronal cell death. It is known, that many of these compounds can reduce neuronal degeneration induced by ischemia and neurological deficit.

In the present work, we review the role of the phenolic compound 3 Caffeoylquinic acid (chlorogenic acid) in cerebral infarction. This phenolic compound found widely in foods of vegetable origin is one of the principal compounds contributing to the antioxidant capacity of coffee.

Chlorogenic acid may produce beneficial effects via multiple mechanisms of action, such as increasing nitric oxide levels in plasma, thereby in the regulation of the hypertension, which is one of the major risk factors for stroke and cardiovascular disease.

Keywords: Chlorogenic acid. Neuronal cell death. Cerebral infarction.

RESUMEN

Diferentes estudios se centran en los posibles mecanismos de protección de compuestos fenólicos en las enfermedades neurodegenerativas y en la muerte neuronal celular, ya que parece que muchos de estos compuestos pueden reducir la degeneración neuronal inducida por la isquemia y el déficit neurológico.

En este trabajo se presenta una revisión bibliográfica de las implicaciones del ácido 3-cafeoilquinico (ácido clorogénico), en el infarto cerebral. Este compuesto fenólico esta presente en distintos alimentos de origen vegetal, siendo uno de los compuestos que más contribuye a la capacidad antioxidante del café.

El ácido clorogénico puede producir efectos beneficiosos a través de múltiples mecanismos de acción, entre ellos incrementando los niveles de óxido nítrico en plasma, regulando así la hipertensión, que es uno de los principales factores de riesgo en el ictus y en enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: Ácido clorogénico. Degeneración neuronal. Infarto cerebral.

INTRODUCCION

Infarto cerebral

El infarto cerebral es la tercera causa de muerte de los países industrializados y la más frecuente de discapacidad permanente en adultos en todo el mundo^{1,2}. En España el accidente cerebrovascular es la primera causa de muerte en mujeres y la tercera en varones, además de ser especialmente invalidante por las secuelas que quedan en los pacientes que no fallecen³. Así, tres meses después de una apoplejía, el 15-30% de los supervivientes sufren discapacidades permanentes y el 20% de ellos requieren de atención institucional. Además, aproximadamente un 14% de los pacientes que sobreviven a un infarto cerebral, sufrirá de nuevo un ictus dentro del primer año⁴. Un alto porcentaje de los individuos que sufren infarto cerebral tienen más de 65 años, por lo que con el aumento de la esperanza de vida, el número de individuos que sufrirán un infarto cerebral incrementará en un futuro^{1,2}.

La causa más común del accidente cerebrovascular es la oclusión repentina de un vaso sanguíneo por un trombo, resultando, en una pérdida casi inmediata de oxígeno y glucosa del tejido cerebral¹.

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología de la isquemia cerebral, las opciones terapéuticas para el accidente cerebrovascular isquémico agudo siguen siendo muy limitadas. En la actualidad no se han encontrado fármacos que actúen sobre el tejido cerebral protegiéndolo de la isquemia (los fibrinolíticos actúan sobre el coágulo y son aplicables a una minoría).

Ante estos hechos, queda claro que el infarto cerebral es uno de los principales problemas de salud pública que requiere el urgente desarrollo de terapias efectivas, donde los modelos experimentales de isquemia cerebral focal pueden jugar un papel importante en la consecución de este objetivo².

Estrés oxidativo e infarto cerebral

El estrés oxidativo se define como la condición que se produce cuando el equilibrio fisiológico entre los oxidantes y antioxidantes se interrumpe en favor de los primeros con un daño potencial para el organismo^{5,6}. La toxicidad, radica en la capacidad de reaccionar con distintas biomoléculas, generando daños oxidativos permanentes, como la interacción con proteínas (fragmentación, formación de grupos carbonilo), con lípidos (peroxidación lipídica, oxidación de las LDL) o con el DNA (regiones abásicas, modificación de bases)^{7,8}.

La eliminación de los radicales libres por parte de los organismos vivos es llevada a cabo a través de antioxidantes endógenos como las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GSH-PX), o los antioxidantes tiólicos no enzimáticos, glutatión (GSH) y tiorredoxina (TRX). Su función es eliminar los radicales libres como el superóxido, y peróxidos antes de que reaccionen e interaccionen con distintas biomoléculas induciendo daño celular⁹. El cerebro cuenta también con estos potentes antioxidantes endógenos, además de los antioxidantes aportados en la dieta¹⁰.

El estrés oxidativo está fuertemente implicado en la patogénesis de las enfermedades neurológicas incluyendo el infarto cerebral^{1,7,11,12}. Es sabido que el estrés oxidativo está involucrado en la iniciación y propagación del daño celular durante los procesos de isquemia, implicados a su vez en una serie de enfermedades neurológicas entre ellas el infarto cerebral¹.

El cerebro consume grandes cantidades de oxígeno, haciéndolo particularmente susceptible al estrés oxidativo⁵. Este conduce a la muerte celular isquémica a la que contribuye la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno a través de mecanismos de lesión múltiple, como la inhibición mitocondrial, la sobrecarga de Ca²⁺, el daño por reperusión y la inflamación¹. La producción de las ROS, ocurre inmediata y masivamente después de la isquemia focal y de la reperusión, y es seguida de la inflamación post-isquemia y apoptosis, y estos eventos están implicados en la progresión y expansión de la lesión neuronal⁶.

Un número elevado de ROS se generan durante el accidente cerebrovascular isquémico agudo y hay pruebas evidentes de que el estrés oxidativo es un importante mediador de la lesión tisular. Entre los ROS que se generan durante La isquemia cerebral está el radical superóxido (O₂⁻), que es el radical primario a partir del cual se forma el peróxido de hidrógeno y este a su vez es la fuente de los radicales hidroxilo (.OH). Otro radical que se forma en los procesos de isquemia es el óxido nítrico, que es soluble tanto en medio acuoso como en medio lipídico y se sintetiza a partir de L-arginina por la acción de las enzimas óxido nítrico sintasas (NOS)¹, que además de ser vasodilatador regula la expresión de genes implicados en la apoptosis.

Como consecuencia de la isquemia cerebral se desencadenan una cascada de eventos fisiopatológicos como excitotoxicidad, desequilibrio iónico, estrés oxidativo y nitrosativo, y apoptosis como mecanismos implicados en la muerte celular¹³. Por lo tanto

los mecanismos antioxidantes que controlen la producción de estos ROS, permitirán modular el desarrollo y propagación de la lesión celular durante los procesos de isquemia⁷.

En la actualidad es sabido que dietas ricas en compuestos fenólicos reducen el riesgo de enfermedades vasculares¹⁴⁻¹⁶, presumiblemente por su actividad antioxidante, al poder interactuar tanto con ROS estabilizándolos, o actuando como regulador del óxido nítrico. Se ha comprobado en animales de experimentación que algunos compuestos fenólicos, presentes en alimentos y con capacidad antioxidante relevante, protegen de la isquemia cerebral inducida¹⁵. Por lo tanto hay una base sólida para esperar que compuestos naturales con capacidad antioxidante puedan ser útiles en la mitigación del daño cerebral resultante de la isquemia.

Café y ácido clorogénico

Distintos estudios epidemiológicos apunta a los posibles beneficios de la dieta mediterránea, que incluye el consumo de grandes cantidades de verdura y fruta fresca, así como de vino y aceite de oliva. La base saludable de la dieta mediterránea puede ser la abundancia de compuestos polifenólicos ó fenilpropanoides, presentes en los alimentos. En la actualidad diferentes estudios se centran en los posibles mecanismos de protección de estas moléculas en las enfermedades neurodegenerativas y en la muerte neuronal celular, ya que parece que muchos compuestos polifenólicos pueden reducir la degeneración neuronal inducida por la isquemia y el déficit neurológico.

Uno de estos compuestos polifenólicos es el ácido clorogénico, que puede ser aislado de las hojas y frutos de las plantas dicotiledóneas, como el café, cuyas propiedades antioxidantes son conocidas⁴.

El café es la tercera bebida más consumida en el mundo, tras el agua y el té¹⁷⁻²¹ tiene elevada capacidad antioxidante^{17, 20-23}, siendo una de las principales fuentes de ingesta de antioxidantes en la población española²⁴. Su consumo moderado además ha sido asociado con la reducción del riesgo de enfermedades vasculares^{17,18,21,23,28,29} así como en la prevención del ictus²⁵, Alzheimer y Parkinson^{21,26,27}, además se ha visto que tiene actividad anticarcinogénica^{18,21,23,29}, antiinflamatoria y antibacteriana^{14,15,17,20,26,27,29}.

Estos efectos beneficiosos han sido atribuidos principalmente a los compuestos fenólicos por su capacidad antioxidante y reguladora del proceso inflamatorio. Algunos investigadores describen cómo estos compuestos fenólicos contribuyen de forma significativa a la disminución del riesgo de sufrir ciertas patologías, entre ellas el infarto cerebral²⁵. Su capacidad antioxidante *in vitro* es mucho mayor a la bien conocida de las vitaminas antioxidantes. El contenido medio de compuestos fenólicos totales en el café por taza de café (aproximadamente 180 ml) es de 396 mg²² y específicamente el de ácidos fenólicos es de 97 mg/100 g³⁰.

El ácido clorogénico es el compuesto fenólico más abundante del café, (una taza puede contener de 70 a 350 mg de ácido clorogénico)¹⁸, y es el compuesto que más contribuye a su capacidad antioxidante²². Perteneciente a la familia de ésteres resultado de la interacción entre el ácido trans-cinnámico y ácido quínico³¹, tiene grupos hidroxilos axiales en los carbonos 1 y 3 e hidroxilos ecuatoriales en los carbonos 4 y 5³². Su estructura polifenólica lo dota de una gran capacidad antioxidante y "scavenger" de radicales libres^{19,21-26} mostrando un efecto preventivo en el daño oxidativo celular, siendo un compuesto no-citotóxico y estabilizador de membranas. El ácido clorogénico, se encuentra dentro de una familia de isómeros entre ellos el ácido 3-cafeoilquínico, el cual ha sido detectado en plasma después de la ingesta de café en humanos³⁴. Además, este y otros compuestos relacionados, pueden contrarrestar el efecto de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y de los radicales orgánicos libres *in vivo*^{8,20,23}.

En lo que respecta al paso a través de la barrera hematoencefálica, es importante señalar que el ácido clorogénico es un compuesto con una hidrofobicidad intermedia entre la vitamina C, que es altamente hidrofílica y la vitamina E, que es altamente hidrofóbica, lo que sugiere que puede tener una elevada capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, y así poder bloquear los efectos nocivos de los radicales libres en los compartimentos vasculares y celulares. Por esto, el ácido clorogénico puede ser útil para tratar pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular⁴. En relación a su biodisponibilidad, es alta y sus niveles en plasma aumentan a la 1 y 2 h de su ingesta²⁰.

Estudios recientes sugieren que el ácido clorogénico puede producir efectos beneficiosos a través de múltiples mecanismos de acción. Así induce el incremento en los niveles de NO en plasma, regulando así la hipertensión, que es uno de los principales factores de riesgo en el ictus y en enfermedades cardiovasculares³¹. Además se ha visto que tiene propiedades antiinflamatorias en ratas y recientemente ha sido descrita que presenta una alta afinidad inhibitoria de la metaloproteína-9 (MMP-9).

Considerando la importancia de los tres mecanismos en la progresión del ictus (radicales libres, la inflamación y la actividad de las metaloproteínas) y la reciente correlación entre la actividad de las metaloproteínas y los daños a la barrera hematoencefálica que siguen a los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, el ácido clorogénico parece ser un buen candidato para la investigación como terapia para reducir el daño producido por el accidente cerebrovascular isquémico⁴. Efectos preventivos del ácido clorogénico se han observado en conejos cuando se administra en un plazo de 60 minutos tras inducir un ictus, frente a un tratamiento demorado más de 60 min.⁴. Otros estudios muestran que la inyección intravenosa del ácido clorogénico ejerce un efecto preventivo del daño de la isquemia-reperfusión en hígado de rata³³.

En otros estudios en animales de experimentación se ha observado que los ácidos fenólicos ejercen actividades antiinflamatorias, antimutagénicas, anticarcinogénicas y de reducción de la masa corporal³². Además, los compuestos fenólicos han sido detectados en distintos órganos de rata y ratones, entre ellas el cerebro³⁴, lo que demuestra su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica.

En definitiva, en base a las numerosas evidencias científicas expuestas en este artículo que sugieren el papel antioxidante del ácido clorogénico, reduciendo el estrés oxidativo y nitrosativo y evitando la muerte celular³³, es lógico postular un efecto protector de este compuesto, frente al daño isquémico. Si ello se confirmara surgirían nuevas posibilidades de prevenir este tipo de patologías incidiendo en la importancia de la dieta en sí y de sus constituyentes antioxidantes

REFERENCIAS

- 1.- Lakhani SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med.* 2009;7:97.
- 2.- Sicard KM, Fisher M. Animal models of focal brain ischemia. *Exp Transl Stroke Med.* 2009;1:7.
- 3.- Varela A, de Rojas P, Vegas R, Vazquez A, Cabello B, Zaheri M. Thrombolysis in acute ischemic stroke in basic hospitals. Four case reports. *Med Intensiva.* 2010;34:428-430.
- 4.- Lapchak P A. The phenylpropanoid micronutrient chlorogenic acid improves clinical rating scores in rabbits following multiple infarct ischemic strokes: synergism with tissue plasminogen activator. *Exp Neurol.* 2007;205:407-413.
- 5.- Warner D.S., Sheng H., Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol.* 2004; 207:3221-3231.
- 6.- Yanagida T, Tsushima J, Kitamura Y, Yanagisawa D, Takata K, Shibaike T, Yamamoto A, Taniguchi T, Yasui H, Taira T, Morikawa S, Inubushi T, Tooyama I, Ariga H. Oxidative stress induction of DJ-1 protein in reactive astrocytes scavenges free radicals and reduces cell injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2009; 2:36-42.
- 7.- Kamat CD, Gadal S, Mhatre M, Williamson KS, Pye QN, Hensley K. Antioxidants in central nervous system diseases: preclinical promise and translational challenges. *J Alzheimers Dis.* 2008;15:473-493.
- 8.- Zhao Z, Shin HS, Satsu H, Totsuka M, Shimizu M. 5-caffeoylquinic acid and caffeic acid down-regulate the oxidative stress- and TNF-alpha-induced secretion of interleukin-8 from Caco-2 cells. *J Agric Food Chem.* 2008;56:3863-3868.
- 9.- Halliwell B, Gutteridge JM. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med.* 1995;18:125-126.
- 10.- Warner DS, Sheng H, Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol.* 2004;207(Pt 18):3221-3231.
- 11.- Heistad DD, Wakisaka Y, Miller J, Chu Y, Pena-Silva R. Novel aspects of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2009;73:201-207.
- 12.- Sun AY, Wang Q, Simonyi A, Sun GY. Botanical phenolics and brain health. *Neuromolecular Med.* 2008;10:259-274.
- 13.- Matsukawa N, Yasuhara T, Hara K, Xu L, Maki M, Yu G, Kaneko Y, Ojika K, Hess DC, Borlongan CV. Therapeutic targets and limits of minocycline neuroprotection in experimental ischemic stroke. *BMC Neurosci.* 2009;10:126.
- 14.- Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr.* 2000; 130:2073S-2085S.
- 15.- Vauzour D, Vafeiadou K, Rodriguez-Mateos A, Rendeiro C, Spencer JP. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes Nutr.* 2008;3:115-126.
- 16.- Verma AR, Vijayakumar M, Mathela CS, Rao CV. In vitro and in vivo antioxidant properties of different fractions of *Moringa oleifera* leaves. *Food Chem Toxicol.* 2009;47:2196-2201.
- 17.- Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Coffee and tea consumption and risk of stroke subtypes in male smokers. *Stroke.* 2008;39:1681-1687.
- 18.- Wang Y, Ho CT. Polyphenolic chemistry of tea and coffee: a century of progress. *J Agric Food Chem.* 2009;57:8109-8114.
- 19.- Gonthier MP, Verny MA, Besson C, Rémésy C, Scalbert A. Chlorogenic acid bioavailability largely depends on its metabolism by the gut microflora in rats. *J Nutr.* 2003;133:1853-1859.
- 20.- Monteiro M, Farah A, Perrone D, Trugo LC, Donangelo C. Chlorogenic acid compounds from coffee are differentially absorbed and metabolized in humans. *J Nutr.* 2007;137:2196-2201.
- 21.- Ferruzzi MG. The influence of beverage composition on delivery of phenolic compounds from coffee and tea. *Physiol*

Behav. 2010;100:33-41.

22.- Bonita JS, Mandarano M, Shuta D, Vinson J. Coffee and cardiovascular disease: in vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacol Res.* 2007;55:187-198.

23.- Yoshida Y, Hayakawa M, Niki E. Evaluation of the antioxidant effects of coffee and its components using the biomarkers hydroxyoctadecadienoic acid and isoprostane. *J Oleo Sci.* 2008;57:691-697.

24.- Pulido R, Hernández-García M, Saura-Calixto F. Contribution of beverages to the intake of lipophilic and hydrophilic antioxidants in the Spanish diet. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:1275-1282.

25.- Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation.* 2009;119:1116-1123.

26.- Góngora-Alfaro JL. Caffeine as a preventive drug for Parkinson's disease: epidemiologic evidence and experimental support. *Rev Neurol.* 2010;50:221-229.

27.- Cho ES, Jang YJ, Hwang MK, Kang NJ, Lee KW, Lee HJ. Attenuation of oxidative neuronal cell death by coffee phenolic phytochemicals. *Mutat Res.* 2009;661:18-24.

28.- de la Figuera von Wichmann M. Coffee and cardiovascular diseases. *Aten Primaria.* 2009;41:633-636.

29.- Park JB. 5-Caffeoylquinic acid and caffeic acid orally administered suppress P-selectin expression on mouse platelets. *J Nutr Biochem.* 2009;20:800-805.

30.- Mattila P, Hellström J, Törrönen R. Phenolic acids in berries, fruits, and beverages. *J Agric Food Chem.* 2006;54:7193-7199.

31.- Chen ZY, Peng C, Jiao R, Wong YM, Yang N, Huang Y. Anti-hypertensive nutraceuticals and functional foods. *J Agric Food Chem.* 2009;57:4485-4499.

32.- Zych M, Folwarczna J, Trzeciak HI. Natural phenolic acids may increase serum estradiol level in ovariectomized rats. *Acta Biochim Pol.* 2009;56:503-507.

33.- Kono Y, Kobayashi K, Tagawa S, Adachi K, Ueda A, Sawa Y, Shibata H. Antioxidant activity of polyphenolics in diets. Rate constants of reactions of chlorogenic acid and caffeic acid with reactive species of oxygen and nitrogen. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1335:335-342.

34.- Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep.* 2009;26:1001-1043.

Correspondencia:

Silvia Ruiz-Crespo S
Unidad de Investigación
Complejo Asistencial Universitario de Burgos
Burgos. España
Mail: srcrespo@hgy.es

Comentario del revisor Dra. Pilar Codoñer Franch. Profesora Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia. Sección de Nutrición, Gastroenterología y Hepatología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. España.

En la revisión presentada se comenta la importancia que tiene el estrés oxidativo en la génesis del infarto cerebral y su posible prevención. Para mantener una perfusión cerebral adecuada es crucial el mantener un nivel apropiado de óxido nítrico (NO) a nivele endotelial. Este NO se produce por la NO sintasa endotelial, la cual se puede ver influida por factores dietéticos, como son los compuestos fenólicos, y en concreto el ácido clorogénico, que es el que se comenta exhaustivamente. Además, la dieta puede influir tanto en la producción de especies oxigénicas reactivas (que interaccionarían con el NO, dificultando su acción) como en la defensa antioxidante. Se postula que el ácido clorogénico contenido en el café podría reducir el estrés oxidativo y nitrosativo a nivel del endotelio cerebral y proteger a éste del daño isquémico.

Hay que tener en cuenta que otros factores dietéticos también podrían influir en este sentido, como son: el incremento en el aporte de potasio y bajo aporte de sodio, la arginina, el selenio, ó los aceites de pescado, que también pueden presentar un efecto protector.

Comentario del revisor Dolores Rivero Pérez. Profesora de Tecnología de los Alimentos. Dpto. Biotecnología y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Burgos. España

Considero que es un trabajo interesante para ser publicado, realiza una amplia búsqueda bibliográfica actual, centrada en las principales evidencias científicas relativas al tema. Su divulgación permitirá de una forma breve y precisa abordar los principales aspectos relativos al potencial efecto preventivo y/o terapéutico del ácido clorogénico presente en el café.

De este modo aún a conocimientos necesarios para el mundo de la Medicina, relacionándolos con el de la alimentación.

Recibido 6 de mayo de 2010.

Publicado 16 de agosto de 2010