

## Editorial

### ESTRÉS OXIDATIVO: LA PARADOJA DEL OXÍGENO

*Los organismos superiores, como el ser humano, no pueden existir sin el oxígeno; sin embargo, a su vez éste es peligroso para su existencia, la gran paradoja del oxígeno. Este peligro del oxígeno es inherente a su estructura; cada átomo de oxígeno tiene un electrón impar para su órbita externa, lo que le confiere la condición de radical libre y la molécula de oxígeno tiene 2 electrones impares, o sea, es un birradical libre.*

*La reducción tetravalente del oxígeno en la mitocondria para producir agua mediante la cadena de transporte de los electrones es relativamente segura; sin embargo, la reducción univalente del oxígeno genera intermediarios reactivos (\*). El ambiente reductor celular favorece reducciones univalentes del oxígeno no programadas. Así, en un ambiente aeróbico, se produce el peróxido de hidrógeno, un radical aniónico superoxidado, y el radical hidroxilo, que es extremadamente reactivo, a los que se consideran responsables de la toxicidad del oxígeno. Para poder sobrevivir en este medio, los organismos vivos generan y obtienen del medio, compuestos antioxidantes solubles en agua o en lípidos.<sup>1,2</sup> También sintetizan una serie de enzimas antioxidantes cuya función es interceptar e inactivar intermediarios reactivos del oxígeno.<sup>3,4</sup> A pesar de su extrema importancia, los compuestos y enzimas antioxidantes no son completamente efectivas para prevenir el daño oxidativo. Para contrarrestar el daño que aun ocurre, se sintetiza una serie de enzimas removedoras/reparadoras para proteínas, lípidos y ADN. Finalmente, como los niveles de estrés oxidativo pueden variar de tiempo en tiempo, los organismos son capaces de adaptarse a esas fluctuaciones, con la inducción de la síntesis de enzimas antioxidantes y enzimas removedoras/reparadoras de daño.<sup>5,6</sup>*

#### SISTEMA ANTIOXIDANTE

*Componentes:*

- *Preventivos: ceruloplasmina, metalotionina, albúmina, transferrina, ferritina, mioglobina.*

---

\* El término "especies reactivas del oxígeno" se refiere a radicales libres del oxígeno como el oxígeno singulete y el radical hidroxilo y otros que no son radicales derivados del oxígeno como el peróxido de hidrógeno y el ácido hipocloroso. Estos intermediarios reactivos del oxígeno pueden participar en reacciones que dan origen a radicales libre. Son especies reactivas de importancia biológica: radicales superóxido, hidroxilo, peróxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico, ácido hipocloroso, peróxidos, peroxinitritos, proteínas heme, oxígeno singulete.

- *Reparadores: enzimas ADN-reparadoras; metionina-sulfoxidorreductasa.*
- *Barredoras: enzimas superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, catalasa, metaloenzimas.*
- *Moléculas pequeñas: glutatión, bilirrubina, ácido úrico, carotenoides, flavonoides, vitaminas C, E, B6.*

*A pesar de lo anteriormente expuesto, este equilibrio no es perfecto y el daño oxidativo parece ser inevitable. En los últimos años, el estrés oxidativo ha sido implicado en una gran variedad de procesos degenerativos, enfermedades y síndromes. Algunos de estos procesos pueden ser exacerbados y quizás iniciados por numerosos prooxidantes ambientales, medicamentos y alimentos; también hay situaciones que provocan deficiencias del sistema antioxidante.<sup>7</sup> Se han encontrado compuestos en las plantas que refuerzan la resistencia biológica contra la oxidación, particularmente en frutas y vegetales.<sup>8</sup>*

## **SÍNDROMES, ENFERMEDADES Y PROCESOS DEGENERATIVOS QUE SE CONSIDERAN RELACIONADOS CON EL ESTRÉS OXIDATIVO**

- *Sistema nervioso central: esquizofrenia, enfermedades de Parkinson y Alzheimer, esclerosis múltiple, distrofia muscular de Duchenne, ataxia-telangiectasia.*
- *Ojos: cataratas, degeneración macular, retinopatías del diabético y del prematuro.*
- *Sistema respiratorio: asma, cáncer pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto.*
- *Sistema cardiovascular; aterosclerosis, infarto del miocardio, hipertensión, miocardiopatía.*
- *Sistema digestivo: hepatitis, cirrosis hepática, diabetes, pancreatitis, cáncer del colon, colitis.*
- *Sistema genito-urinario: insuficiencia renal, infertilidad masculina.*
- *Sistema osteomioarticular: artritis reumatoidea, artritis psoriática, síndrome del hombre rígido.*
- *Piel: eczema, melanoma, dermatitis de contacto.*
- *Otros: mutagénesis, caquexia, síndrome de Werner, envejecimiento.*

## **FORMACIÓN DE RADICALES LIBRES Y ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO**

- *Mayormente por reacciones bioquímicas de oxidación-reducción del metabolismo normal en las que intervienen el oxígeno (catabolismo del triptófano, formación del colágeno; reducción de los ribonucleótidos).*
- *Por fagocitosis, como parte de una reacción inflamatoria controlada.*
- *Ocasionalmente, en respuesta a la exposición de radiaciones ionizantes, luz ultravioleta, polución ambiental, humo del cigarro, hiperoxia, ozono, ejercicio excesivo, dióxido de nitrógeno, metales pesados, hidrocarburos halogenados.*

## SUSTANCIAS QUE PUEDEN MODIFICAR LOS NIVELES DE RADICALES LIBRES

- *Aumentándolos: halotano, acetaminofeno, adriamicina, menadiona, ozono, clorafenicol, nitrofurantoína, aminoglucósidos, digitálicos, tetraciclina.*
- *Disminuyéndolos: vitaminas A, E, C, B6, selenio, captopril.*

## CAUSAS DE DEFICIENCIAS DEL SISTEMA ANTIOXIDANTE

- *Ingestión baja de antioxidantes dietarios.*
- *Enfermedades que reducen la absorción de nutrientes antioxidantes (enfermedad de Crohn).*
- *Nutrición parenteral normal.*
- *Diálisis renal.*

*La aterosclerosis es uno de los procesos más importantes en que está implicado el estrés oxidativo, pues una de sus consecuencias, la vasculopatía coronaria, cerebral y periférica es responsable de las principales causas de muerte en muchos países. La aterosclerosis es un proceso inflamatorio-proliferativo de causa multifactorial: agentes químicos, mecánicos, infecciosos, inmunológicos, etc. El exceso de radicales libres puede iniciar el proceso aterosclerótico al dañar las paredes de los vasos sanguíneos. A su vez, los lípidos oxidados tienen, entre otros efectos biológicos: 1. quimotaxis monocitaria; 2. estimulación-diferenciación de monocitos en macrófagos; 3. captación de los lípidos oxidados por los macrófagos. Todo esto conduce a la formación de células espumosas, agregación plaquetaria, alteración de la relajación dependiente del endotelio y estimulación de la secreción del inhibidor-1 del activador del plasminógeno. Estos efectos en su conjunto, conducen a la aterosclerosis.*

*En la patogenia de la diabetes mellitus también están implicados los radicales libres, así como en la macroangiopatía no diabética; en los enfermos con diabetes la aterosclerosis tiene, entre otras características ser precoz, acelerada, severa, extensa y afectar a ambos sexos por igual. En esto influye la dislipoproteinemia secundaria a la hiperglucemia de la dislipidemia de la diabetes tipo 2. También la glucosilación de las lipoproteínemias produce cambios en las mismas que las hacen más aterogénicas y, además, generan radicales libres que provocan oxidación de la apoproteína, de los lípidos en el núcleo celular y de macromoléculas cercanas. Esta glucosilación apoproteica también provoca modificaciones en sus acciones fisiológicas; según la apoproteína glicosilada se modifica la unión de las LDL, a su receptor celular; la movilización de colesterol por las HDL y el tiempo de permanencia de las VLDL y los quilomicrones en la circulación.<sup>9,10</sup>*

*Durante un tiempo se estuvieron recomendando las macrodosis de vitaminas como suplemento dietético, lo cual no es así en el momento actual.<sup>11</sup> Se prefiere su obtención de frutas y vegetales. Los buenos hábitos alimentarios también son importantes en la prevención y*

*tratamiento del estrés oxidativo; por ejemplo las altas ingestiones de ácido linoleico pueden estar asociadas a aumento de la susceptibilidad a la oxidación de lipoproteínas aterogénicas en el hombre, como las LDL y las VLDL.*

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Marchesi E, Ravieta V, Bognetti P, Maggie E, Covini D, Martignoni A. Vitamin E supplementation in essential hypertension. Effects on LDL oxidation and early atherosclerosis.
2. Repack E. Antioxidant in youth with atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis* 1997;134(1-2):206.
3. Caldu P, Hurtado L, Ramon JM, Gonzalo A, Antolf R, Mínguez S, et al. Inhibition of LDL oxidation by white and red wine phenolics. *Atherosclerosis* 1997;134(1-2):201.
4. Delpot R, Ubbink JB, Human JA, Becker PJ, Myburgh DP, Vermaack WJH. Antioxidant vitamins and coronary disease risk in South African males. *Clin Chim Acta* 1998;278:55-60.
5. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp* 1995;61:1-31.
6. Kume N, Kita T. Endothelial activation in atherogenesis: roles of oxidized low density lipoproteins and lipophosphatidyl-choline. *Atherosclerosis* 1997;134(1-2):13.
7. Grievink L, Zijlstra AG, Ke X, Brunnekreef B. Double-blind intervention trial on modulation of ozone effects on pulmonary function by antioxidant supplements. *Am J Epidemiol* 1999;149:306-14.
8. Dugas TR, Morel DW, Harrison LH. Dietary supplementation with beta-carotene, but not with lycopene, inhibits endothelial cell-mediated oxidation of low-density lipoprotein. *Free Rad Biol Med* 1999;26:1238-44.
9. Hayaishi-Yoshioka R, Ohtoshi K, Sakamoto K, Gorogawasa SI, Hoshi A, Kajimoto Y, et al. Advanced carotid atherosclerosis and polymorphism of the NAD/NAPPH Oxidase P22 Phox Gene in type 2 diabetes. *Diabetes Abstract Book* 2000;49(1):370.
10. Soska V, Lojek A, Hiozhova P, Olsosvky J, Zechmeister A. Atherosclerosis and oxidative stress in diabetic patients. *Atherosclerosis* 1997;134(1-2):207.
11. Vostruba M, Vesily K. The antioxidants in medical programme for prevention and treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1997;134(1-2):209.

*Dr. Luis M. Pérez Pérez*

*DeCs: ESTRES OXIDATIVO; ESPECIES DE OXIGENO REACTIVO.*