

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

ALGUNOS ASPECTOS SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO, EL ESTADO ANTIOXIDANTE Y LA TERAPIA DE SUPLEMENTACIÓN

Lic. Teresita Céspedes Cabrera¹ y Dr. Daniel Sánchez Serrano²

RESUMEN

Con el objetivo de revisar el estrés oxidativo y su papel en la patogénesis de diversos procesos, especialmente en las enfermedades cardiovasculares, se realizó el siguiente trabajo. Se ha demostrado que el organismo posee un número de mecanismos a través de los cuales produce y a la vez limita la producción de especies reactivas de oxígeno. La defensa antioxidante protege a los tejidos del daño oxidativo a través de enzimas como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la catalasa. Un exceso de radicales libres suele iniciar el daño de la pared vascular y en este proceso se encuentra implicado el colesterol de LDL. Se ha demostrado una disminución en la incidencia de enfermedades cardiovasculares con suplementos individuales de antioxidantes.

Descriptores DeCS: ESTRES OXIDATIVO; ANTIOXIDANTES.

Los radicales libres de oxígeno causan daño oxidativo y este se ha visto implicado en la etiología o patología de más de cien enfermedades diferentes, entre las que se encuentran distintos tipos de cáncer, enfermedades cardíacas y vasculares, diabetes y desórdenes neurovegetativos.^{1,2}

Un radical libre es cualquier molécula que contiene uno o más electrones no apareados.³ En las células aeróbicas existen diversas vías que conducen a la producción

de radicales libres derivados del oxígeno. Las fuentes principales son las enzimas asociadas al metabolismo del ácido araquidónico, como la ciclooxigenasa, la lipoxigenasa y la citocromo P-450.

La presencia y ubicuidad de enzimas (superóxido dismutasa, catalasa y peroxidases) que eliminan productos secundarios de la vía univalente en las células aeróbicas sugieren que los aniones superóxidos y el peróxido de hidrógeno son

¹ Licenciada en Bioquímica Clínica. Investigador Agregado.

² CDr.C. Especialista de I Grado en Bioquímica. Investigador Auxiliar, Vicedirector de Investigaciones.

productos secundarios importantes del metabolismo oxidativo.³ Las especies de oxígeno reactivo pueden lesionar macromoléculas como el ADN, los hidratos de carbono y las proteínas. Estas especies de oxígeno citotóxico pueden clasificarse en 2 tipos: a) Los radicales libres, como el radical superóxido (O^2) y el radical hidroxilo (OH) y b) las especies de oxígeno no radicales, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el oxígeno singlete (O^1), que resulta una especie muy tóxica, el peroxinitrito (ONOO) y el ácido hipocloroso (HOCL).²

Los radicales inestables atacan componentes celulares causando daño sobre los lípidos, proteínas y ADN, los cuales pueden iniciar una cadena de eventos que dan como resultado lesión celular.² Estos procesos reductivos son acelerados por la presencia de metales de transición como el Fe y el Cu y enzimas específicas, como las monoxigenasas y ciertas oxidasas.⁴

Los radicales libres se producen continuamente en el organismo por medio de reacciones bioquímicas de oxidación-reducción con oxígeno (REDOX), que tienen lugar por el metabolismo normal de las células, por los fagocitos, en una reacción inflamatoria controlada y también en ocasiones, como respuesta a la exposición de radiaciones ionizantes, rayos ultravioletas, contaminación ambiental, humo de cigarrillos, hiperóxia y exceso de ejercicio e isquemia.⁵

LA DEFENSA ANTIOXIDANTE Y SU RELACIÓN CON DIFERENTES ENFERMEDADES

Los radicales libres son protagonistas de numerosas enfermedades que provocan reacciones en cadena; estas reacciones solo son eliminadas por la acción de otras

moléculas que se oponen a este proceso tóxico en el organismo, los llamados sistemas antioxidantes defensivos. Un primer grupo trabaja sobre la cadena del radical inhibiendo los mecanismos de activación, un segundo grupo neutraliza la acción de los radicales libres ya formados, por tanto detiene la cadena de propagación. En este grupo pueden encontrarse enzimas detoxificadoras notables como la superóxido dismutasa y la catalasa, que producen peroxidasas particularmente importantes como la glutatión peroxidasa.⁴

Las enzimas utilizan en su mayoría elementos trazas como cofactores para sus reacciones. Muchas de estas moléculas las podemos encontrar en la fase lipídica, otras por el contrario son lipofóbicas.⁴

El sistema antioxidante protege a los tejidos de los efectos de los radicales libres. Los antioxidantes se clasifican en primarios, secundarios y terciarios, en dependencia de su función.

En el primer grupo, los enzimáticos, se encuentran fermentos que protegen al organismo contra la formación de nuevos radicales libres, entre los que se encuentran:

- Superóxido dismutasa (SOD) que transforma el oxígeno en peróxido de hidrógeno.
- Glutatión peroxidasa (GPX) que convierte el peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos en moléculas inofensivas antes de que puedan formar radicales libres.
- Proteínas de unión a metales (GR) que frenan la disponibilidad del Fe, necesario para la formación del radical OH.

En el segundo grupo de antioxidantes, los secundarios no enzimáticos hay 2 subgrupos:

- Antioxidantes hidrofílicos: entre los que se encuentran la vitamina C, (ascorbato), ácido úrico, bilirrubina y albúmina.

- Antioxidantes lipofílicos: entre los que se encuentran la vitamina E (alfatocoferol), carotenoides y las ubiquinonas.

Dentro de los antioxidantes terciarios, encargados de reparar biomoléculas dañadas por los radicales libres se incluyen las proteasas reparadoras de ADN y la metionina sulfóxido reductasa.⁵

La defensa antioxidante, enzimática y no enzimática protege al organismo contra el daño oxidativo, pero no con el 100 % de eficiencia. Los antioxidantes no enzimáticos son frecuentemente añadidos a los alimentos para prevenir la peroxidación lipídica que se asocia a numerosas patologías y a estados de estrés oxidativo.⁵

La cardiopatía isquémica y el infarto agudo del miocardio son la expresión de un proceso que comienza con un exceso de radicales libres, los cuales inician el proceso aterosclerótico por daño en la pared vascular, provocando la penetración al espacio subendotelial de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y por ende a la placa aterosclerótica.

Estudios epidemiológicos han mostrado una disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares en personas con suplementación antioxidante, donde las vitaminas E y el Beta caroteno disminuyen el riesgo de accidentes fatales.⁷ Otros estudios han revelado que la incidencia de enfermedades coronarias es inversamente proporcional al consumo de vitaminas A, E y Beta caroteno.^{8,9} En estudios realizados sobre el efecto de la peroxidación lipídica y el estado antioxidante en la arterosclerosis se encontró que bajos niveles de antioxidantes y la peroxidación lipídica están involucrados en las fases tempranas del proceso aterosclerótico.¹⁰

El estrés oxidativo resultante de un desbalance antioxidante-prooxidante parece

ser crucial en la aterogénesis. La glutatión peroxidasa, relacionada con la defensa antioxidante juega una función clave en la protección tisular. En estudios realizados en placas ateroscleróticas carotídeas y en arterias mamarias internas normales de 13 pacientes bajo cirugía de *bypass* arterio-coronario se midieron las actividades de la glutatión peroxidasa dependiente de selenio, encontrándose un pico de antioxidante enzimático relacionado con la glutatión peroxidasa presente en las lesiones ateroscleróticas humanas dato que sugiere que un desbalance específico antioxidante-prooxidante en la pared vascular pudiera estar involucrado en el proceso aterogénico humano.¹¹

Se debe destacar la función del selenio como elemento esencial y cofactor para la actividad de la glutatión peroxidasa, donde sus deficiencias pudieran inducir modificaciones del estado oxidativo celular y a la aparición de enfermedades.

En otros estudios se han encontrado niveles bajos de selenio en suero y sangre total de pacientes con infarto agudo del miocardio.¹²

En otros reportes, se estudiaron pacientes a los que se les suministró selenio como tratamiento adicional y se comparó con otro grupo que se tomó de control sin la suplementación adicional de selenio. Se midió la concentración de selenio en plasma, sangre total y orina y también las complicaciones aparecidas después del infarto del miocardio, encontrándose un incremento significativo en la actividad de la glutatión peroxidasa en los pacientes bajo tratamiento intravenoso de selenio en la fase aguda del infarto cardíaco: además entre el primer y tercer día las complicaciones fueron menos frecuentes en el grupo que recibía suplementación con selenio que en el grupo control.¹²

Se han encontrado también bajos niveles de SOD en pacientes con angina y

después de infarto del miocardio.¹³ La SOD protege el músculo cardíaco del daño de los radicales libres después de la isquemia y se reportan bajos niveles en pacientes que han sufrido un infarto agudo del miocardio. El aumento es inversamente proporcional a la función ventricular izquierda y pudiera ser utilizado como un marcador para la valoración del daño isquémico.^{13,14}

Se conoce que las prostaglandinas son compuestos que pueden ser formados por la peroxidación catalizada por radicales libres no enzimáticos del ácido araquidónico libre.¹⁵ En los estudios realizados por *Morrow* y otros se demostró que una novedosa familia de isómeros tipo prostaglandinas se formaron como resultado de la oxidación por radicales libres sobre el ácido araquidónico esterificado a fosfolípidos en las membranas celulares, llamado isoprostanos.¹⁵ Diferentes isoprostanos pudieran ser producidos preferentemente bajo condiciones de estrés oxidativo.¹⁶ Por ejemplo, en un estudio realizado en ratas deficientes en vitamina E y selenio se reportan elevados niveles de isoprostanos, así como en humanos que reperfundan después de terapia trombolítica.¹⁷ Niveles elevados de estos compuestos en plasma y orina han sido asociados con otros factores de riesgo cardiovascular como son diabetes tipos 1 y 2 y la hipercolesterolemia, y fueron encontrados también en las lesiones ateroscleróticas.¹⁸ *Davi* y otros cuantificaron con el uso de una técnica de inmunoensayo, iPF2 alfa-III (F2-isoprostanos) y encontraron niveles significativamente altos en un grupo de pacientes hipercolesterolémicos no así en el grupo control.¹⁹ Por otra parte *Really* y otros²⁰ encontraron una fuerte relación entre la hiperco-

lesterolemia y el incremento en la peroxidación lipídica en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y con hipercolesterolemia moderada.

Esto se acompañó de la cuantificación de isoprostanos en orina y se encontraron niveles significativamente elevados en los grupos estudiados comparados con los controles, además de que los niveles de isoprostanos se observaron también elevados en fracciones de LDL en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Hasta la fecha, el impacto de la terapia antioxidante sobre los niveles de isoprostanos en humanos, muestra datos relativamente pobres, pero en estudios realizados con suplementación de vitamina E (100-600 mg/día / 2 semanas) se encontró que la excreción urinaria de isoprostanos disminuyó en sujetos hipercolesterolémicos.²⁰ En otro estudio realizado con la suplementación de vitamina C y vitamina E lo redujo en fumadores.²¹ *Pratico* y otros en un reciente y novedoso estudio demostró un aumento en los niveles de iPF2 alfa-III en plasma, orina y tejido arterial en ratones hipercolesterolémicos Apo E deficientes paralelamente a la progresión de las lesiones ateroscleróticas. El uso de la vitamina E en esa población produjo una reducción en la excreción de isoprostanos e inhibió la formación de lesiones sin afectar los niveles de colesterol. Los niveles plasmáticos de vitamina E se correlacionan inversamente con los niveles plasmáticos de isoprostanos presentes en lesiones y excretados por la orina, dato que evidencian definitivamente la relación directa entre la aterogénesis y la peroxidación lipídica *in vivo* así como que la administración de vitamina E reduce la excreción de isoprostanos.²²

SUMMARY

The present paper was aimed at reviewing the oxidative stress and its role in pathogenesis of different processes, specially in cardiovascular diseases. It has been demonstrated that the body has a series of mechanisms through which it produces and at the same time limits the production of reactive oxygen species. The antioxidant defense protects the tissues from the oxidative damage through enzymes as dismutase superoxide, glutathione peroxidase, glutathione reductase and catalase. An excess of free radicals commonly initiates the damage of the vascular wall and LDL cholesterol is involved in this process. A reduction in the incidence of cardiovascular diseases with individual supplements of antioxidants has been observed.

Subject headings: OXIDATIVE STRESS; ANTIOXIDANTS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Coyuela M. Oxygen free radicals and human diseases. *Biochem* 1995;77:147-61.
2. Aldershvile J, Ambrosio G, Bayés de Luna A, Badimon L, Bertrand ME, Cleand J, et al (1998) Estrés oxidativo (especies de oxígeno reactivo), patología cardiovascular (Parte I) *Eur Cardiol J* 1998;3(72):
3. Rybczynska M. Biochemical aspects of free radical mediated tissue injury. *Postepy Hig Med Dows* 1994;48(4):419-41.
4. Sahnoun Z, Jamoussie K, Zegal KM. Free radicals and antioxidants: human physiology and therapeutic aspects. *Therapics* 1997;52(4):251-70.
5. Free Radical Brochure. Radox Laboratories Ltd.
6. Halliwell B, Murcia MA, Chirico S, Aruoma OI. Free radicals and antioxidants in food and in vivo: what they do and how they work. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995;35(1-2):7-20.
7. Stampfer MJ. Vit E consumption and the risk of coronary disease in woman. *N Engl J Med* 1993;328:1444-9.
8. Gey KF. (1991) Inverse correlation between plasma vit E y mortality from ischaemic heart disease in cross cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 53, 3265-3348.
9. Lepage S, Bonnefont-Roussel D, Bruchert E. Cardiovasc drugs. *Ther* 1996;10(5):567-71.
10. Bonithon, Kopp et al. Combined effect of lipid peroxidation and antioxidant status on carotid atherosclerosis in a population aged 59-71. *Am J Clin Nutr* 1997;65(1):121-7.
11. Lopenna AM, et al. Glutathione-related antioxidant defenses in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998;(19):(19:1930-4).
12. Thiele R, et al. Seleniu substitution in acute myocardial infarct. *Med Klin* 1997;92(Suppl 3):26-8.
13. Sunshil K, et al. 1995 Relatinoship between elevated lipids peroxides, vitamin E deficiencie and hypertension in pre-clampsia. *Mol Cell Biochem* 1995;151:33-8.
14. Vukelic N. Monitoring of total antioxidant activity after myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 1997;34:85-90.
15. Morrow JD, et al. A series of prostaglandines F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radicals-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad USA* 1990;87:9383-7.
16. Morrow JD, Roberts LJ. The isoprostanes unique bioactive products of lipid peroxidation. *Prog Lipid Res* 1997;36:1-21.
17. Patrono C, Fitzgerald GA. Isoprostanes: potencial markers of oxidant stress in atherothrombotic desease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2309-15.
18. Gniwotta C, Morrow JD, Roberts LJ, Kuhn H. Prostaglandin F2-like compounds, F2- isoprostanes, are present in increased amounts in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3236-41.
19. Davi G, Alessandrini P, Mezzetti A, Minotti G, Bucciarelli T, Constantini F, et al. In vivo formation of 8-Epi-prostaglandin F2 alfa is increased in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3230-5.
20. Really M, Practico D, Delanty N, DiMinno G, Tremoli E, Rader DJ, et al. Increased formation of distinct F2-isoprostanes en hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;2822-8.
21. Really G, Delanty N, Lawson JA, FitzGerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996;94:19-25.

22. Practico D, Tangirala RK, Rader DJ, Rocach J, Fitzgerald GA. Vitamin E suppresses isoprostane generation in vivo and reduces atherosclerosis in apo E-deficient mice. *Nature Med* 1998;4:1189-92.

Recibido: 7 de enero del 2000. Aprobado: 27 de enero del 2000.

Lic. *Teresita Céspedes Cabrera*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Ciudad de La Habana, Cuba.