



Artículo de revisión

Estrés oxidante. Concepto y clasificación

Juan J Hicks, * Yessica D Torres-Ramos, * Martha P Sierra-Vargas*

* Departamento de Investigación en Bioquímica y Medicina Ambiental. Laboratorio de Bioquímica Inorgánica. Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Abreviaturas:

CAT: Catalasa
 ERO: Especies reactivas de oxígeno
 ENOS: Especies reactivas de óxidos de nitrógeno
 GSH-Px: Glutatión peroxidasa
 RL: Radical libre
 SOD: Superóxido dismutasa

Correspondencia:

Dr. Juan J. Hicks
 Calzada de Tlalpan Núm. 4502.
 Sección XVI, 14080. Del. Tlalpan.
 Tel. 5666-4539 ext 327
 Correo electrónico: jjhicks@iner.gob.mx

Fecha de recepción: 26-Julio-2006
 Fecha de aceptación: 10-Diciembre-2006

Resumen

La importancia que para el médico significa el conocer la biología de las especies reactivas en la actualidad es fundamental, dada la relación directa que existe entre la generación de radicales libres y la producción de cambios funcionales y rompimiento de moléculas estructurales. Los organismos mantienen un balance de óxido reducción constante, preservando el equilibrio entre la producción de oxidantes que se generan como resultado del metabolismo celular y los sistemas de defensa antioxidantes. La pérdida de este balance lleva al estado de disfunción metabólica denominado estrés oxidante. La alteración del balance puede presentar diversos grados de magnitud que van desde la adaptación, hasta el estrés oxidante agudo y el crónico. Estos procesos están estrechamente involucrados a diversas patologías como son los padecimientos crónico-degenerativos, procesos infecciosos e inmunitarios.

Palabras clave: Antioxidantes, estrés oxidante, radicales libres.
 Revista de Endocrinología y Nutrición 2006; 14(4): 223-226.

Abstract

The reactive oxygen species (ROS) in medicine are related with the evolution and severity of chronic and degenerative disease including the metabolic syndrome. The presence of oxidative stress and its characteristics is considered in the present review.

Key words: Antioxidants, free radicals, oxidative stress.
 Revista de Endocrinología y Nutrición 2006; 14(4): 223-226.

INTRODUCCIÓN

Los radicales libres (RL) son especies químicas que tienen un electrón no apareado, que las habilita como fragmentos moleculares muy reactivos.¹ La producción controlada de radicales libres permite la realización de varios procesos fisiológicos, incluyendo la fertilización del óvulo por el espermatozoide y la activación de genes; también participan en los mecanismos de defensa del organismo durante una infección, realizando lisis bacteriana.

La característica física del radical libre se representa en química como fórmulas semidesarrolladas por un punto a la derecha del compuesto, como superíndice, y puede ser precedido por una carga (ejemplos: HO•, O₂•⁻).

ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO (ERO) Y/O NITRÓGENO (ERON)

El estrés oxidante está integrado por sistemas generadores de RL, como pueden ser las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las especies reactivas de óxidos de nitrógeno (ERON).

El concepto de ERON incluye tanto a RL de oxígeno como a sus precursores que son agentes oxidantes fácilmente convertibles en radicales (HOCl, O₃, ONOO⁻, H₂O₂).²⁻⁸ Todos los RL de oxígeno son ERO, pero no todos las ERO son RL de oxígeno.

Las ERO se forman por la reducción incompleta del oxígeno molecular. Los RL del oxígeno (anión superóxido e

hidroxilo) son generados tanto por fuentes exógenas a los organismos, entre los que destacan los producidos o inducidos por pesticidas, la atmósfera contaminada por hidrocarburos, ozono, bióxido de nitrógeno, diversos solventes orgánicos y el humo del cigarrillo.³

Por otro lado, el organismo cuenta con sistemas antioxidantes, capaces de regular la formación y la interacción de las ERO y/o ERON, con las biomoléculas.

ANTIOXIDANTES

Un antioxidante con función biológica se define como aquella sustancia que presente en concentraciones muy pequeñas comparadas con las de un sustrato oxidable, disminuye o evita la oxidación del sustrato. En bioquímica puede considerarse como un donador de electrones capaz de evitar una reacción en cadena de óxido-reducción.⁴ Los antioxidantes han sido clasificados de diferentes maneras, de las cuales las más utilizadas establecen las diferencias de acuerdo a la estructura química y función biológica, dividiéndolos en enzimáticos y no enzimáticos.

Antioxidantes enzimáticos

Las defensas antioxidantes consisten en evitar la reducción univalente del oxígeno mediante sistemas enzimáticos.⁵ Se han descrito un grupo de enzimas especializadas en inactivar por diferentes mecanismos a las ERO, como es el caso de la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GSH-Px), entre otras.

Antioxidantes no enzimáticos

Algunos de los antioxidantes no enzimáticos son: el glutatión en su forma reducida (GSH), algunos minerales como selenio, cinc, o vitaminas como riboflavina, ácido

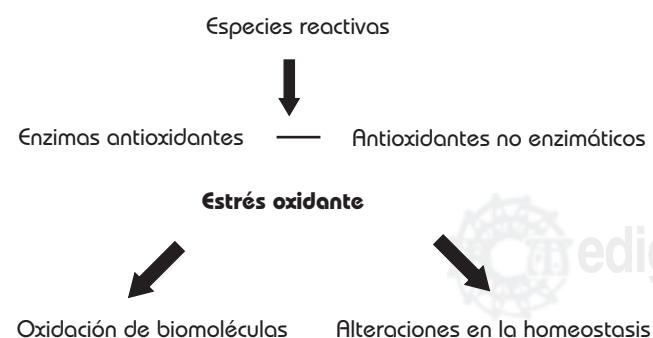


Figura 1. Cuando las especies reactivas sobrepasan a los sistemas antioxidantes, se presenta un estado de disfunción metabólica denominado estrés oxidante, el cual nos lleva a la oxidación de biomoléculas y a la alteración en la homeostasis.

ascórbico (vitamina C) y α -tocoferol (vitamina E), éstos son esenciales para la defensa contra el daño oxidante debido a que actúan como cofactores de las enzimas antioxidantes.⁵

ESTRÉS OXIDANTE

Una vez superados los mecanismos antioxidantes del organismo, es imposible inactivar la reactividad química de las especies reactivas del oxígeno, presentándose el estado metabólico de estrés oxidante (Figura 1), el cual se define como el desequilibrio entre los sistemas oxidantes y los antioxidantes a favor de un daño potencial.¹

Con el fin de considerar la intensidad y el grado de afectación en la salud, el proceso de estrés oxidante puede dividirse en tres etapas o niveles de progresión o intensidad (adaptación, agudo y crónico),⁶⁻⁹ tomando en consideración las características del daño estructural y funcional ejercido como consecuencia de la reactividad de las diferentes especies reactivas (reto oxidante), así como el tiempo de exposición a las mismas y la evidencia concomitante de modificaciones en los procesos biológicos afectados (Figura 2).

Adaptación al estrés oxidante

La adaptación es la respuesta de la célula o del organismo para equilibrar por medio de procesos de sobreexpresión genética y activación enzimática la sobreproducción de especies reactivas que ya han superado a los sistemas antioxidantes estableciendo las condiciones de es-

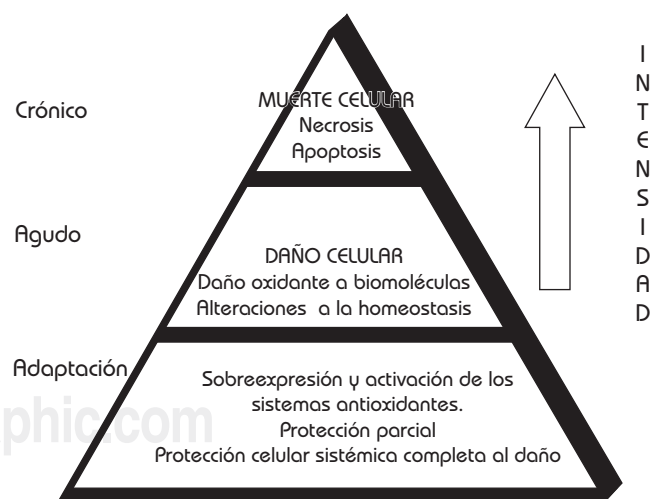


Figura 2. Etapas de evolución del estrés oxidante. Con el fin de correlacionar la intensidad y el grado de afectación en la salud, el proceso de estrés oxidante puede dividirse en tres etapas o niveles de progresión o intensidad (adaptación, agudo y crónico).

trés oxidante. El resultado de la adaptación da como resultado una protección parcial o total contra el daño, el cual no es cuantificable e incluso puede llegar a crear una condición de resistencia a niveles intensos y constantes. En esta etapa ya existe el estrés oxidante, dado que se superaron los mecanismos antioxidantes. En contraste, cuando no es posible lograr esta adaptación o se agota la sobreexpresión antioxidante, se presenta el daño que puede ser de intensidad y duración muy variable.

Estrés oxidante agudo

Dado que el estrés oxidante es en ocasiones menos intenso, debido a un desequilibrio menor, su expresión en cambios estructurales y funcionales, suele ser más sutil que el proceso crónico, ya que generalmente es mediado por las ERO menos reactivas como son el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2); moléculas que a concentraciones y actividades controladas tienen una importante participación fisiológica, pero que al generarse en una proporción mayor a la funcional afectan las características de procesos intracelulares vitales de regulación y suele acompañar también a procesos crónicos.

Estrés oxidante crónico

Generalmente se trata de un proceso que al ser mediado fundamentalmente por el radical hidroxilo (HO^{\cdot}), se manifiesta por rompimiento o modificación de biomoléculas (hidroxilación) con la consecuente liberación de una segunda generación de productos de oxidación que a su vez son moléculas muy reactivas, amplificando y propagando el daño que se manifiesta como daño celular y tisular.

El daño molecular puede ser cuantificado en fluidos biológicos, destacando el plasma sanguíneo, dado que permite evaluar el rompimiento o modificación de moléculas y organelos celulares cuyos productos se incorporan a la circulación para que en el mejor de los casos sean sometidos a procesos de desintoxicación en el hígado y eliminación renal. En contraste, las moléculas generadas por el daño oxidante pueden interaccionar con otras biomoléculas, afectándolas en su estructura y función. Algunas modificaciones inducidas por este tipo de estrés oxidante se reflejan como cambios bioquímicos intracelulares (estrés oxidante intracelular) y se manifiestan fundamentalmente por alteraciones funcionales locales y sistémicas (hipertensión arterial, arritmias, fibrilación, broncoconstricción, shock).

Tanto en el estrés agudo como en el crónico, se presentan dos mecanismos de daño, el oxidante y el no oxidante (modificación de la homeostasis), la diferencia es que en el agudo, la eliminación del reto oxidante permite

la recuperación celular y del organismo; en contraste, en el crónico el daño es frecuentemente irreversible.

DAÑO OXIDANTE

En general, el daño que puede causar el estrés oxidante puede expresarse por dos mecanismos; uno es oxidando directamente a las biomoléculas y la otra es afectando de una manera indirecta, en la cual se desencadenan procesos no oxidantes (desequilibrio homeostático).

Un estado de estrés oxidante induce en la célula efectos deletéreos por oxidación de lípidos, proteínas, carbohidratos y nucleótidos, lo cual produce acumulación de agregados intracelulares, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y apoptosis.

Este daño oxidante es común en las enfermedades degenerativas y aún no está claro si contribuye, iniciando el proceso o es una consecuencia del mismo.^{7,8}

La formación de lípidos modificados por oxidación puede causar disfunción celular y en células como las neuronas, la muerte.⁹ La peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares, inicia un deterioro acumulativo de las funciones membranales y provoca disminución en la fluidez, reducción en el potencial electroquímico y el aumento de la permeabilidad de la membrana.¹⁰ La oxidación causa alteraciones en la estructura de algunas proteínas, modificando su función biológica, estas proteínas inducen daño oxidante y están presentes en enfermedades crónico-degenerativas.¹¹⁻¹³

CONCLUSIÓN

El mantenimiento del equilibrio óxido-reducción es una necesidad fundamental para los seres vivos, la pérdida de esta función lleva a un deterioro progresivo del órgano o sistema afectado, la comprensión de los mecanismos que mantienen este equilibrio son fundamentales, permitiendo que en un futuro próximo se pueda restaurar el desequilibrio presente en el estrés oxidante para prevenir y modificar la evolución de los procesos de degeneración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage *in vivo* and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British Journal of Pharmacology* 2004; 142: 231-255.
2. Droge W. Free radicals in physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
3. Paredi P, Sergei AK, Peter JB. Analysis of expired air for oxidation products. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: S31-S37.

4. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants. Antioxidants. *Acad Scie* 1993; 90: 7915-7952.
5. Krinski BS, Yu BP. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 2000: 248-254.
6. Olivares CIM, Guzmán GAM, Medina NR, Hicks JJ. Especies reactivas del oxígeno (ERO): *Bioquímica inorgánica y bio-medicina*. En: JJ Hicks. *Bioquímica 2da Ed*. McGraw-Hill, 2006: 690-708.
7. MacCord JM. Evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108: 652-659.
8. Jakus V. The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease. *Bratisl Lek Listy* 2000; 101: 541-551.
9. Janssen YMW, Van Houten B, Borm PJA, Mossman BT. Biology of disease. Cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab Invest* 1993; 69: 261-274.
10. Luczaj W, Skrzydlewska E. DNA damage caused by lipid peroxidation products. *Cell Mol Biol Lett* 2003; 8: 391-413.
11. Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids* 2003; 25: 207-218.
12. Vilar-Rojas C, Guzman-Grenfell AM, Hicks JJ. Participation of oxygen-free radicals in the oxido-reduction of proteins. *Arch Med Res* 1996; 27: 1-6.
13. Wood KA, Youle RJ. Apoptosis and free radicals. *Ann New York Acad Sci* 1994; 738: 400-407.