

Oxidación, entre la vida y la enfermedad

Elejalde Guerra JI. Oxidación, entre la vida y la enfermedad. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 1-4.

La oxidación es fuente de vida. La vida podemos considerarla como un equilibrio dinámico e inestable de reacciones fisicoquímicas que se suceden y concatenan en perfecto orden y armonía. Por este dinamismo inseparable de la vida los organismos han de consumir continuamente energía para realizar todos sus procesos vitales. Esta energía la obtienen a través de ingeniosos mecanismos acoplados a reacciones de óxido-reducción entre sistemas redox de diferente potencial, transformando la energía física de la luz solar y la energía química de los alimentos en energía química fisiológica (1).

Aunque actualmente todos los organismos vivos, salvo ciertos procariotas del grupo de las arqueobacterias, necesitan oxígeno para mantener las funciones vitales, si hacemos historia de la tierra nos encontramos que la atmósfera primitiva no poseía oxígeno. El oxígeno presente actualmente en forma de molécula diatómica (O_2) —que supone un 21% de la composición de la atmósfera— es obra de los seres vivos. Concretamente de los vegetales, que en su actividad fotosintética utilizan la energía solar para separar el oxígeno del hidrógeno de la molécula de agua.

Hace más de 3.000 millones de años fueron probablemente las cianobacterias los primeros organismos capaces de liberar O_2 en la atmósfera primitiva, al utilizar el potencial redox del H_2O en lugar del SH_2 para generar el NADH y NADPH, descubriendo de esa manera las grandes posibilidades energéticas que ofrece el oxígeno. Pero teniendo en cuenta también la gran toxicidad de este mismo O_2 , las células productoras tuvieron que adoptar medidas de autoprotección para evitar sus efectos deletéreos, como la compartimentalización, las maquinarias detoxificadoras y reparadoras (2).

En la fotosíntesis la energía solar impulsa la reducción del CO_2 y la oxidación del H_2O formando hidratos de carbono y O_2 . En el metabolismo aeróbico, realizado por los eucariotas y muchos procariotas, tiene lugar un proceso inverso a la fotosíntesis, que permite almacenar la energía libre producida en la oxidación de los carbohidratos y de otros compuestos orgánicos, en forma de ATP. También el metabolismo anaeróbico produce ATP, aunque con menor rendimiento, a través de reacciones intramoleculares de oxidación de distintas moléculas orgánicas. Queda patente que las reacciones de óxido-

reducción son la clave en los principales procesos energéticos biológicos (3).

A pesar de que las reacciones de óxido-reducción son imprescindibles para la vida, la oxidación también es fuente de enfermedad cuando se pierde el equilibrio entre prooxidación y antioxidación a favor de los prooxidantes (como ocurre al generarse radicales libres). Nos encontramos entonces con el llamado estrés oxidativo (4).

Los radicales libres (RL) son moléculas, o porciones de ellas, que presentan al menos un electrón desapareado en su orbital más externo. Los RL son extraordinariamente reactivos y muy inestables, reaccionando por regla general muy deprisa en los medios donde se forman con el objetivo de conseguir que los electrones estén apareados, siendo su vida media en ocasiones muy inferior a una milésima de segundo, por lo que la inmensa mayoría de ellos constituyen materia efímera e intangible, imposible de aislar, almacenar y manejar (4,5).

ALGUNOS RADICALES LIBRES DE OXÍGENO (RLO) IMPORTANTES

—*Radicales primarios o inorgánicos*: a) el oxígeno molecular O_2 , que a pesar de su carácter radicalario, es estable y moderadamente agresivo (4,6,7); b) radical-anión superóxido (O_2^-), otra variedad de oxígeno molecular que se forma a partir del O_2 normal por captura de un electrón (8); c) peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo ($HO^\cdot$): este último es uno de los más lesivos y ataca las membranas celulares, principalmente en sus proteínas y lípidos. Es el “arma ejecutora” por excelencia. El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es su precursor inmediato (9,10).

—*Radicales secundarios u orgánicos*: a) radical peroxilo ($ROO^\cdot$): formado a partir de hidroperóxidos orgánicos como lípidos o por pérdida de un hidrógeno del $ROOH$; b) hidroperóxidos orgánicos ($ROOH$): por ejemplo lípido- OOH y timina- OOH (8); c) peroxidación de lípidos: los RL inician y causan peroxidación de los lípidos (triglicéridos, fosfolípidos, lipoproteínas), particularmente aquellos que componen las membranas celulares, siendo los insaturados los más susceptibles (11,12).

Estos RLO se producen espontáneamente, en varias fases, en la mayoría de procesos redox celulares como: la cadena de transporte mitocondrial y las oxidaciones microsomaes (13,14), el fagosoma de las células fagocíticas en la defensa frente a microorganismos (15,16), las autooxidaciones de sustratos y reducción de hidroperóxidos catalizados por metales de transición (15) y las reacciones catalizadas por las oxidasas celulares (17). En definitiva durante el metabolismo, mientras las células del organismo transforman los alimentos en energía. Hay algunos procesos que se caracterizan por un exceso de producción de estos RLO (8), entre estos se encuentran la exposición prolongada a radiaciones ionizantes, luz ultravioleta, polución ambiental, humo del tabaco (18), hiperoxia, ejercicio intenso, isquemia y reperusión, disrregulación de las enzimas que catalizan reacciones de oxido-reducción, exposición a xenobióticos o presencia de lípidos peroxidados o toxinas (14).

Este estrés oxidativo actúa a nivel de cualquier órgano, sistema o grupo. El mecanismo lesional sería múltiple –y por supuesto no exclusivamente en relación con el estrés oxidativo (4)–, incluyendo la alteración de la estructura y la función de las macromoléculas afectadas (proteínas, lípidos, ácidos nucleicos e hidratos de carbono) y además produce nuevos radicales orgánicos que propagarán el daño en la célula y en el resto del tejido, resultando una reacción en cadena de los RLO, el llamado efecto cascada-amplificación (19).

Las alteraciones producidas por los RLO dependerían de: a) tipo celular, donde habría que considerar el mayor o menor contenido en antioxidantes, enzimas detoxificadoras y proteasas; b) tipo y toxicidad de los RLO o de la sustancia generadora de los mismos, y c) naturaleza y resistencia de la proteína sustrato a ser oxidada y degradada.

Este daño oxidativo sobre las macromoléculas acarrea diversas alteraciones. Si se dañan las proteínas se producen alteraciones enzimáticas de las permeabilidades iónicas de membranas y de la transducción de señales intercelulares e intracelulares (8,14). La afectación de los lípidos, mediante la peroxidación lipídica altera los fosfolípidos, produciendo alteraciones a nivel de la homeostasis y la estructura celular con la consecuente rotura de la bicapa constitutiva de todas las membranas celulares, lo que lleva a la destrucción de las mismas. También sufren peroxidación los lípidos ingeridos en la dieta, lo que supondrá la incorporación de lípidos alterados en diferentes estructuras celulares. La peroxidación lipídica tiene una naturaleza característica de reacción en cadena, de tal forma que cuando un lípido está alterado, éste puede promover la peroxidación de los lípidos adyacentes. Todos estos procesos están íntimamente relacionados con la etiopatogenia de la aterosclerosis (20,21). Los ácidos nucleicos, tanto el DNA nuclear, que puede causar alteraciones genéticas, mutaciones, enfermedades autoinmunes y cáncer, como el DNA mitocondrial, involucrado en los procesos de envejecimiento pueden ser afectados por modificaciones oxidativas. La autooxidación completa de la glucosa puede favorecer la formación de RLO y peróxido de hidrógeno (19). Los carbohidratos que sufren modificaciones de tipo redox intervendrán en la producción de la patología secundaria de la diabetes, en los procesos causados por el humo del tabaco (18) y en general donde el ácido hialurónico existe en concentraciones anormales, como las enfermedades reumáticas y las cataratas (8).

¿CÓMO PUEDE EL ORGANISMO DEFENDERSE DE ESTA CONSTANTE AGRESIÓN OXIDANTE QUE SUPONE EL HECHO DE ESTAR VIVO?

La respuesta está en los antioxidantes. Aquellas sustancias con capacidad para oponerse a la acción del oxígeno y de ciertas especies oxidantes, independientemente de su mecanismo.

La célula posee *sistemas enzimáticos antioxidantes* capaces de metabolizar los RL generados en los procesos redox celulares (5,14). La catalasa (peroxisomas) y la glutatión peroxidasa (GPX) (enzima selenio dependiente de localización mitocondrial y citosólica) que descomponen H_2O_2 y la superóxido dismutasa (SOD) (metaloenzima mitocondrial y citosólica) que descompone O_2 , son los más importantes. Las deficiencias de selenio, cobre, cinc o manganeso pueden condicionar una inadecuada actividad de las enzimas antioxidantes (22).

Son muchos los *antioxidantes no enzimáticos* conocidos, algunos de ellos los podemos ver en la tabla I (8,14,22-24).

Los llamados *rastrillos de radicales* (*radical scavengers*) son especies químicas cuya posibilidad antioxidante reside en su capacidad para destruir directamente los RL. Los principales rastrillos de radicales son: a) el glutatión (GSH): en presencia de la glutatión peroxidasa, reduce el H_2O_2 a agua, transformándose en glutatión oxidado. El glutatión se emplea para mitigar los efectos de las radiaciones nucleares causantes de la formación de RLO y facilitar la destrucción de éstos en el organismo (25). El glutatión es un tiol cuya capacidad neutralizadora de RLO radica en el grupo sulfhidrilo de la cisteína. Gracias a la glutatión reductasa se regenera glutatión reducido (GSH) una vez que este se ha oxidado (GSSG); b) la vitamina C o ácido ascórbico: actúa principalmente en la materia acuosa del organismo. Destruye ciertos RL formados en el organismo o de productos que se ingieren o inhalan, así como aquellos causados por radiaciones (4,26); c) la vitamina E (alfa tocoferol): interrumpe las cadenas de peroxidación de los lípidos insaturados, siendo esencial su presencia para la protección de las membranas celulares (11). Otros rastrillos de radicales son: los taninos, los antocianos y las flavonas.

Las *proteasas* celulares son las encargadas de la eliminación de las proteínas alteradas oxidativamente, que son a su vez fuente generadora de más RLO (27). La proteasa multicatalítica, parece específica para degradar proteínas de mamífero oxidadas (28). El sistema degradativo de la ubiquitina también estaría implicado en la degradación de proteínas inducidas por el estrés (29).

Los llamados *antioxidantes terciarios* se encargan de reparar las biomoléculas dañadas por los RLO. Estos incluyen enzimas reparadoras de DNA y metionina sulfóxido reductasa que podría estar implicada en la reparación de productos oxidados estables (8,14).

Antes de poder intervenir de forma positiva para el organismo en este equilibrio entre prooxidación y antioxidación, tendremos que saber cuando existe un desequilibrio o sea cuando hay estrés oxidativo. Pero el estado redox a nivel subcelular, de las células, los tejidos y los organismos es una realidad muy compleja que no se puede medir ni definir con un solo parámetro aislado (5). No hay métodos estandarizados para medir el estatus de estrés oxidativo (OSS) en humanos (30,31).

Por esto mismo son muchas las formas que se han utilizado para aproximarse a esta realidad del estado redox a nivel celular (30-32). Algunas de las más importantes son la medi-

TABLA I
ANTIOXIDANTES NO ENZIMÁTICOS

Albúmina	Histidina
Alopurinol	Lidocaína
Aminoácidos azufrados (glutación, cisteína)	Manitol
Ácido cítrico	Melatonina
Ácido fosfórico	Mieloperoxidasa
Ácido úrico	N-acetil-cisteína
Ácido 5-ASA	NADH
Ácido benzoico	Pentaeritritol
Ácido fosfórico	Perindoril
Bilirrubina	Probutol
Butanol	Prometazina
Carotenoides	Salazopirina
Captopril	Selenio (sinérgicamente con la vitamina E)
Carvedilol	Taurina
Ceruloplasmina	Transferrina-lactoferrina
Coenzima Q o ubiquinonas	Trolox C
Desferroxiamina	Tungteno
Dimetil sulfóxido	Vitamina A
Etanol	Vitamina C
Glucoproteínas de la mucosa gástrica y bronquial	Vitamina E (tocoferoles)
Glucosa	Tioles
Haptoglobina-hemopexina	Tioésteres (metionina), etc.
Hidroquinonas	

ción de potenciales de pares redox celulares importantes como los tioles, la detección específica e inespecífica de los RLO, los productos de oxidación de las macromoléculas (productos de peroxidación lipídica, de la glucooxidación, de la oxidación de proteínas y DNA), niveles de sustancias antioxidantes tanto enzimáticos como no enzimáticos y proporción entre reducido y oxidado del glutatión, NADPH, coenzima Q10 etc.

Es posible que cuando se disponga de métodos más precisos para la medición del estrés oxidativo, éste se podrá utilizar en la práctica clínica como un factor de riesgo para una gran cantidad de enfermedades en las que este estrés oxidativo está implicado en su proceso patogénico, como son el envejecimiento (14), aterosclerosis (20,21,33), neoplasias (4), diabe-

tes mellitus (34), hipertensión arterial (21), insuficiencia renal (35), cirrosis (36), mecanismo de algunos tóxicos (37) entre otros muchos procesos. En estos casos un estilo de vida con actividad física regular (38) y una dieta rica (dieta mediterránea) (8,39) o suplementada con antioxidantes (40,41) puede detener o enlentecer los procesos patológicos desencadenados por el estrés oxidativo.

J. I. ELEJALDE GUERRA

*Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Navarra. Pamplona*

Bibliografía

- Moreno JA. Bioquímica dinámica. Copigraf 1967: 23-34.
- Roche E, Romero-Alvira D. Introducción a la bioquímica y citotoxicidad del desequilibrio oxidativo. I) Especies activas del oxígeno. En: Romero-Alvira D, Roche E. Cardiología, estrés oxidativo, nutrición y biología molecular. Bases y aplicaciones sobre el estrés oxidativo, aspectos nutricionales y de la biología molecular en cardiología. ENE Ediciones 1997: 55-88.
- Voet D. Bioquímica. Barcelona: Omega, 1992: 439-453.
- Ballester M. Antioxidantes, radicales libres y salud. Un enfoque químico-orgánico-físico. Med Clin (Barc) 1996; 107: 509-515.
- Roche E, Romero-Alvira D. Introducción a la bioquímica y citotoxicidad del desequilibrio oxidativo. III) Sistemas de defensa y reparación. En: Romero-Alvira D, Roche E. Cardiología, estrés oxidativo, nutrición y biología molecular. Bases y aplicaciones sobre el estrés oxidativo, aspectos nutricionales y de la biología molecular en cardiología. ENE Ediciones 1997: 105-123.
- Pauling. The nature of the chemical bond. Itaca, Nueva York: Cornell University Press, 1945; 271-272.
- Ballantine JD. Pathology of oxygen toxicity. Nueva York: Academic Press, 1982.
- Veiga E, Aguilar JA, Clavo B, Llanes L. Radicales libres, formación y daño celular. El sistema antioxidante como protector frente a los radicales libres. Análisis Clínicos 1997; 22: 201-216.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine (2ª

- ed). Oxford: Oxford Claredon Press, 1989.
10. Slater TF. Free radical mediated tissue damage. *Nutrition* 1987; 87: 46-50.
 11. Pryor WA. Free radical and lipid peroxidation. En: frei B editor. *Natural antioxidant in human health and disease*. Nueva York: Academic Press, 1994; 1-24.
 12. Hall GD, Braughler JM. Central nervous system trauma and stroke II. Physiological and pharmaceutical evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. *Free Rad Biol Med* 1989; 6: 303-313.
 13. Salter TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1-12.
 14. Wolff SP, Garner A, Dean RT. Free radicals, lipids and protein degradation. *Trends Biochem Sci* 1986;11: 27-31.
 15. Wolff SP, Dean RT. Fragmentation in proteins by free radicals and its effect on their susceptibility to enzymic hydrolysis. *Biochem J* 1986; 234: 399-403.
 16. Romero Alvira D, Guerrero L, Gotor MA, Roche E. Estrés oxidativo y patología infecciosa. *An Med Interna (Madrid)* 1995; 12: 139-149.
 17. Thomson AJ. Radical copper in oxidases. *Nature (Lond)* 1991; 350: 22-23.
 18. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y, Strauss WE, Oates JA, Roberts LJ. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-Isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* 1995; 332: 1198-1203.
 19. Roche E, Romero-Alvira D. Introducción a la bioquímica y citotoxicidad del desequilibrio oxidativo. II) Alteraciones oxidativas en las macromoléculas biológicas. En: Romero-Alvira D, Roche E. *Cardiología, estrés oxidativo, nutrición y biología molecular. Bases y aplicaciones sobre el estrés oxidativo, aspectos nutricionales y de la biología molecular en cardiología*. ENE Ediciones 1997: 91-104.
 20. Díaz MN, Frie B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-416.
 21. Galcerán JM, Martínez A. Fenómenos oxidativos en la fisiopatología vascular. *Hipertensión* 2000; 17: 39-47.
 22. Romero-Alvira D, Villalba MP, Mur M, Cabeza F, Guerrero L, Simail E et al. Importancia de los antioxidantes en la alimentación humana. *Med Clin (Bar)* 1990; 94: 69-75.
 23. Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX, Chen LD, Manchester LC, Guerrero JM. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol Lett* 1993; 15: 103-116.
 24. Vince GS, Dean RT. Is enhanced free radical flux associated with increased intracellular proteolysis? *FEBS Lett* 1987; 216: 253-256.
 25. Scandalios JG. *The molecular biology of free radical scavenging systems*. Clairview, NY. USA: Cold Spring Harbor Press, 1992.
 26. Ballester M, Riera J, Castañer J, Casurellas M. The reduction of inert free radicals with ascorbic acid. The reaction with perchlorotriphenylmethyl radical. *Tetrahedron Lett* 1978; 643-644.
 27. Davies KJA. Intracellular proteolytic systems may function as secondary antioxidant defences: as hypothesis. *J Free Rad Biol Med* 1986; 2: 155-173.
 28. Rivett AJ. The multicatalytic proteinase complex. En: Knecht E, Grisolia S, editores. *University of the Basque Country*. Springer International 1989; 113-123.
 29. Rivett AJ. Regulation of intracellular protein turnover. Covalent modification as a mechanism of marking proteins for degradation. *Curr Top Cell Regul* 1986; 28: 291-337.
 30. Pryor WA, Godber SS. Non invasive measures of oxidative stress status in humans. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 177-84.
 31. Pryor WA. Forum on oxidative stress status (OSS) and its measurement. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 387.
 32. Weber GF. The measurements of oxygen-derived free radicals and related substances in medicine. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 569-603.
 33. Hazen SL. Forum: Role of oxidation in atherosclerosis. *Oxidation and Atherosclerosis*. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1683-1684.
 34. Bravi MC, Pietrangeli P, Laurenti O, Basili S, Cassone-Faldetta M, Ferri C, De-Mattia G. Polyol pathway activation and glutathione redox status in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1997; 46: 1194-8.
 35. Edelstein CL, Ling H, Wangsiripaisan A, Schier RW. Emerging therapies for acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (5 Suppl 4): S89-S95.
 36. Marley R, Harry D, Anand R, Frenando B, Davies S, Moore K. 8-Isoprostaglandin F2a, a product of lipid peroxidation increases portal pressure in normal and cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1997; 112: 208-213.
 37. Molck AM, Friis C. The cytotoxic effect of paraquat to isolated renal proximal tubular segments from rabbits. *Toxicology* 1997; 122 (1-2): 123-132.
 38. Codina O, Elosua R, Marrugat J. Actividad física y arteriosclerosis. Efectos de la actividad física sobre la oxidación lipídica, la hemostasia y la función endotelial. *Med Clin (Bar)* 1999; 112: 508-515.
 39. López-Miranda J, Gómez P, Castro P, Marin C, Paz E, Bravo MD, Blanco J, Jiménez-Pérez J, Fuentes F, Pérez-Jiménez F. La dieta mediterránea mejora la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). *Med Clin (Bar)* 2000; 115: 361-365.
 40. Rimm EB, Stamfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz CA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-6.
 41. Greenberg ER, Sporn MB. Antioxidant vitamins, cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1189-1190.