



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Editorial

Estrés oxidativo y orbitopatía de Graves

Oxidative stress and Graves' orbitopathy

I. Genol Saavedra*, N. Toledano Fernández y A. Nogueira Goriba

Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

Desde un punto de vista bioquímico, una reacción oxidativa es aquella en la que ocurre una pérdida de electrones, de modo que existe una cesión de hidrógeno o una captación de oxígeno. Siempre que se produce, se acompaña de una reacción de reducción de otra molécula de modo que siempre se dan en el contexto de una reacción de óxido-reducción, fundamental para la obtención de energía libre que se podrá almacenar en forma de ATP.

Los procesos metabólicos fisiológicos conducen a la producción de grandes cantidades de especies oxidantes o radicales libres (RL) que tienen un electrón desapareado por lo que son muy reactivas, de modo que tienden a sustraer un electrón de otras moléculas estables que los rodean con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica. Al producirse esta reacción, la molécula estable que ha cedido el electrón se convierte a su vez en un radical libre por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una verdadera reacción en cadena que conduce al daño de macromoléculas (lípidos, proteínas e hidratos de carbono) con el consiguiente daño fisiológico-metabólico (funcionalidad de membranas, respiración celular, inducción génica, etc.).

Para neutralizar la actividad y las consecuencias de los RL, existen mecanismos de antioxidación compuestos por sistemas enzimáticos (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y la catalasa de los peroxisomas fundamentalmente) y no enzimáticos (glutatión, vitaminas A y E...) que nos permiten alcanzar el equilibrio perfecto del estado redox.

Aunque los RL no son intrínsecamente nocivos (nuestro organismo los sintetiza en cantidades moderadas para luchar contra agentes patógenos) cuando se produce un exceso de estos, se rompe el equilibrio produciéndose el llamado estrés oxidativo (EO).

La participación etiopatogénica del EO en el envejecimiento¹, la aterosclerosis², procesos neoplásicos³ y otras muchas entidades metabólicas ha sido ampliamente estudiado en las últimas décadas. Asimismo, desde un punto de vista oftalmológico, también se ha podido demostrar su importancia en determinadas enfermedades como por ejemplo en la formación de cataratas⁴, glaucoma primario de ángulo abierto⁵ o pterigium⁶.

Los mecanismos fisiopatológicos de la orbitopatía de Graves (OG) son complejos y aún no están bien definidos. La hipótesis más extendida se basa en el hecho de que existen linfocitos T autorreactivos que infiltran la órbita al reconocer antígenos que existirían tanto en tejido orbitario como tiroideo, interaccionando con los fibroblastos y desencadenando una cascada de producción de citoquinas, factores de crecimiento y RL, que conducirían finalmente a la proliferación fibroblástica, a la adipogénesis y a la síntesis de glicosaminoglicanos⁷.

La participación del EO en la génesis de la OG ha sido motivo de estudio en múltiples trabajos realizados *in vitro*⁸ y recientemente de estudios *in vivo*⁹⁻¹¹ que sugieren que aunque la actividad de los sistemas antioxidantes está aumentada en los pacientes con OG, el nivel de EO es demasiado elevado como para poder neutralizarlo, estimulándose así específicamente la producción de glicosaminoglicanos y la proliferación de fibroblastos orbitarios.

A pesar del creciente interés que han suscitado los mencionados trabajos de investigación básica en relación con la potencial utilidad clínica de los agentes antioxidantes en pacientes con OG, de momento no disponemos de suficientes estudios que respalden una sólida evidencia científica. El uso exitoso de pentoxifilina¹², alopurinol y nicotinamida¹³ en el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: igenol.hflr@salud.madrid.org (I. Genol Saavedra).

manejo de la OG ha sido documentado en la literatura bajo diseños no aleatorizados y con pequeño tamaño muestral.

Del mismo modo, evaluar el estado redox de un paciente con OG es una realidad compleja que difícilmente puede evaluarse con un dato aislado como sugieren algunos estudios¹⁴ que incluso llegan a relacionar el grado de actividad clínica de la orbitopatía con la medición de un único parámetro como puede ser el nivel de 8 hidroxil-2 deoxiguanosina en orina¹⁵ o el de malondialdehído¹⁶ en sangre.

Actualmente disponemos de una gran diversidad de métodos para conocer el estado redox en el organismo humano, pero ninguno ha podido establecerse estandarizadamente. Esto es debido a que la mayoría de las determinaciones de biomarcadores pueden verse modificadas por un elevado número de factores como la temperatura o el ritmo circadiano^{17,18}.

Sin embargo, recientemente se ha publicado en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y prospectivo coordinado por el Grupo Europeo sobre la Orbitopatía de Graves (EUGOGO), que suplementos de selenio (oligoelemento con marcada capacidad antioxidante) vía oral durante 6 meses en pacientes con OG leve mejora significativamente el cuadro clínico (especialmente la afectación de partes blandas y la retracción palpebral) así como la calidad de vida de los pacientes, enlenteciendo la progresión de la enfermedad¹⁹.

Con los conocimientos actuales podemos concluir que aunque el EO parece participar en la etiopatogenia de la OG, estamos lejos de comprender el verdadero mecanismo de actuación. Quizás en un futuro a medio plazo los esfuerzos de la comunidad científica centrados en el EO y la OG nos permitan emplear parámetros que nos ayuden a la evaluación clínica y al diagnóstico de la enfermedad así como al desarrollo de terapias antioxidantes eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

- Harman D. Free radical involvement in ageing. Pathophysiology and therapeutic implications. *Drugs Ageing*. 1993;3:60-80.
- Galcerán JM, Martínez A. Fenómenos oxidativos en la fisiopatología vascular. Hipertensión. 2000;17:39-47.
- Oberley TD, Obertley LW. Antioxidant enzyme levels in cancer. *Histol Histopathol*. 1997;12:525-35.
- Taylor A. Cataract relationships between nutrition and oxidation. *J Am Coll Nutr*. 1993;12:138-46.
- Sacca SC, Pascotto A, Camicione P, Capris P, Izzotti A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:458-63.
- Kau HC, Tsai CC, Lee CF, Kao SC, Hsu WM, Wei YH. Increased oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxy-guanosine, in human pterygium. *Eye*. 2006;20:826-31.
- Genol I, Marinó M, Marcocci C. Patogénesis. En: Genol I, Toledano N, editores. *Orbitopatía de Graves*. Barcelona: Editorial Glosa; 2011. p. 40-54.
- Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A. Oxidative stress and Graves' ophthalmopathy: in vitro studies and therapeutic implications. *Biofactors*. 2003;19:155-63.
- Tsai CC, Wu SB, Cheng CY, Kao SC, Kau HC, Chiou SH, et al. Increase oxidative DNA damage, lipid peroxidation, and reactive oxygen species in cultured orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy: evidence that oxidative stress has a role in this disorder. *Eye*. 2010;24:1520-5.
- Tsai CC, Wu SB, Cheng CY, Kao SC, Kau HC, Lee SM, et al. Increased response to oxidative stress challenge in Graves' ophthalmopathy orbital fibroblasts. *Mol Vis*. 2011;17:2782-8.
- Hondur A, Konuk O, Dincel AS, Bilgihan A, Unal M, Hasanresoglu B. Oxidative stress and antioxidant activity in orbital fibroadipose tissue in Graves' ophthalmopathy. *Curr Eye Res*. 2008;33:421-7.
- Balazs C, Kiss E, Vamos A, Molnar I, Farid NR. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid associated ophthalmopathy (TAO): a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1999-2002.
- Bouzas EA, Karadimas P, Mastorakos G, Koutras DA. Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 2000;19:618-22.
- Tsai CC, Kao SC, Cheng DY, Kau HC, Hsu WM, Lee CH, et al. Oxidative stress change by systemic corticosteroid treatment among patients having active Graves' ophthalmopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:1652-6.
- Tsai CC, Cheng CY, Liu CY, Kao SC, Kau HC, Hsu WM, et al. Oxidative stress in patients with Graves' ophthalmopathy: relationship between oxidative DNA damage and clinical evolution. *Eye (Lond)*. 2009;23:1725-30.
- Akarsu E, Buyukhatipoglu H, Aktaran S, Kurtul N. Effects of pulse methylprednisolone and oral methylprednisolone treatments on serum levels of oxidative stress markers in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:118-24.
- Pryor WA, Godber SS. Non invasive measures of oxidative stress status in humans. *Free Radic Biol Med*. 1991;10:177-84.
- Favier A. Le stress oxydant: intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann Biol Clin*. 1997;55:9-16.
- Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel MF, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364:1920-31.