



ESTRÉS OXIDATIVO: PROMOTOR DE ENFERMEDADES

Rosalinda Gutiérrez Hernández¹
Claudia Araceli Reyes Estrada²
José Luis Martínez Rodríguez³
Jesús Adrián López⁴
Blanca Patricia Lazalde Ramos⁵

¹Licenciatura en Nutrición, UAE, UAZ

²Maestría en Ciencias de la Salud, UMH, UAZ

³Universidad Autónoma de Durango, Campus Zacatecas

⁴Unidad Académica de Biología Experimental, UAZ

⁵Unidad Académica de Ciencias Químicas, UAZ

Correo-E: c_reyes13@yahoo.com.mx

RESUMEN

La presencia de enfermedades crónico-degenerativas en la población es un problema de salud pública que ha cobrado mayor relevancia, ya que se están presentando con mayor frecuencia a edades más tempranas, siendo sus complicaciones las principales causas de demanda en centros de atención a la salud en México. En estos casos, como en otras patologías, el estrés oxidativo representa un factor importante que está participando activamente en el desarrollo del proceso salud-enfermedad, por lo que es necesario entonces identificar su origen, desarrollo e impacto en los procesos biológicos que propician los padecimientos y con ello llegar a establecer las medidas de prevención y/o control, que puedan traducirse en mejorar el estado de salud de las personas en donde este tipo de estrés tenga una marcada intervención.

Palabras clave: Estrés oxidativo; Patología; Procesos biológicos.

ABSTRACT

The presence of chronic degenerative diseases in the population is a public health problem that has become more relevant as they are occurring more frequently at younger ages, with complications being the main causes of demand of attention in health care centers in Mexico. In these cases, as in other pathologies, oxidative stress represents an important factor that is actively participating in the development of the health-disease process, so it is necessary to identify its origin, development and impact in the biological processes that cause sickness and with this to come to establish prevention

and/or control measures, that can be translated in improvement to the state of health of the people where this type of stress have a marked intervention.

Keywords: Oxidative stress; Patology; Biological process.

INTRODUCCIÓN

En 1985 Helmut Sies elaboró el concepto de estrés oxidativo como una situación de desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes (Sies, 1991). En términos fisiológicos normales se dice que debe de existir un equilibrio o una situación casi de equilibrio, entre estos elementos (Dorado-Martínez, Rugerio y Rivas, 2003). Los radicales libres, principales actores en este proceso, son átomos que tienen un electrón desapareado, lo que los hace muy reactivos, pues tienden a captar un electrón de otros átomos con el fin de alcanzar la estabilidad electroquímica y son capaces de iniciar una reacción en cadena, debido a que no poseen un receptor específico, desarrollan la capacidad de generar agresión indiscriminada sobre células y tejidos vivientes en su afán de atrapar al electrón que les falta (Finkel y Holbrook, 2000).

A pesar de que la célula posee valiosos mecanismos antioxidantes y reparadores, que suponen una defensa eficiente frente a la agresión oxidativa, en muchas ocasiones no son suficientes ante la proliferación desordenada de los radicales libres y el daño oxidativo permanece como un resultado imposible de evitar. Cuando se presenta la producción excesiva de radicales libres se manifiestan lesiones debido a las reacciones que se dan entre oxidantes, antioxidantes, lípidos, proteínas, carbohidratos y ADN en las células.

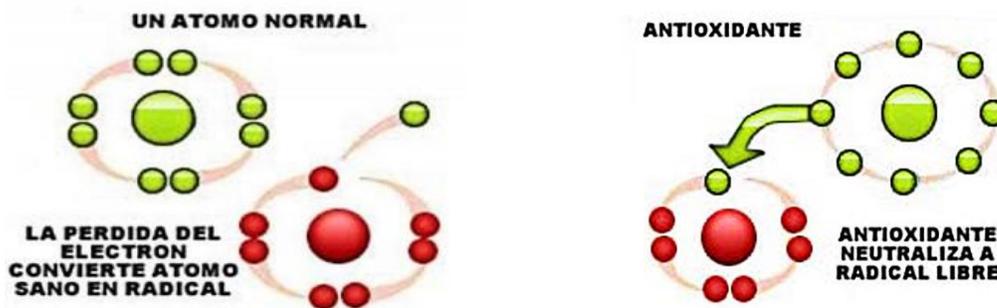
El estrés oxidativo se ha relacionado en una amplia variedad de procesos degenerativos y enfermedades, entre los cuales están: mutaciones (transformación celular y cáncer), arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades crónicas inflamatorias (artritis, lupus), estrés oxidativo ocular (cataratas), alteraciones del sistema nervioso central (esclerosis lateral amiotrófica –ELA-, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer). Es preciso aclarar que en el proceso de envejecimiento natural es más común la presencia de desbalance, propiciando la aparición de estrés oxidativo, lo que favorece diversas enfermedades (Delgado y Martínez, 2009) e incluso los rasgos característicos de la edad avanzada.

ESTRÉS OXIDATIVO. ORIGEN

El estrés oxidativo se presenta en los seres vivos cuando existe una producción excesiva de radicales libres, éstos dañan estructuras biológicas que, al verse afectadas en su función, son asociadas al desarrollo de numerosas enfermedades, el daño es de tal magnitud que la célula o grupo de células no pueden sostener su función normal. La producción de radicales libres es un proceso normal y constante, como sucede en el metabolismo donde se generan radicales libres, tales como: Especies Reactivas de Nitrógeno (ERN: óxido nítrico, radical peroxinitrito), Especies Reactivas de Oxígeno (ERO: anión superóxido, anión peróxido, radical perhidroxilo, radical hidroxilo), por mencionar algunos (Delgado y Martínez, 2009).

El problema se presenta cuando existe incremento de los radicales libres por diferentes situaciones y donde su contraparte, los antioxidantes que se encuentran en el organismo de forma fisiológica, son insuficientes para neutralizarlos, lo que a largo plazo puede propiciar un daño mayor en los tejidos y órganos del cuerpo humano, traduciéndose en la instalación de una patología. Así pues, para que una persona esté sana se necesita que se dé un adecuado balance entre oxidantes o radicales libres y antioxidantes (figura 1); estos últimos compuestos cuentan con una función primordial que es la protección del daño oxidativo producido a causa de los radicales libres (Mayor, 2010), mismos que pueden provenir también de los alimentos.

FIGURA 1. RADICAL LIBRE Y ANTIOXIDANTES

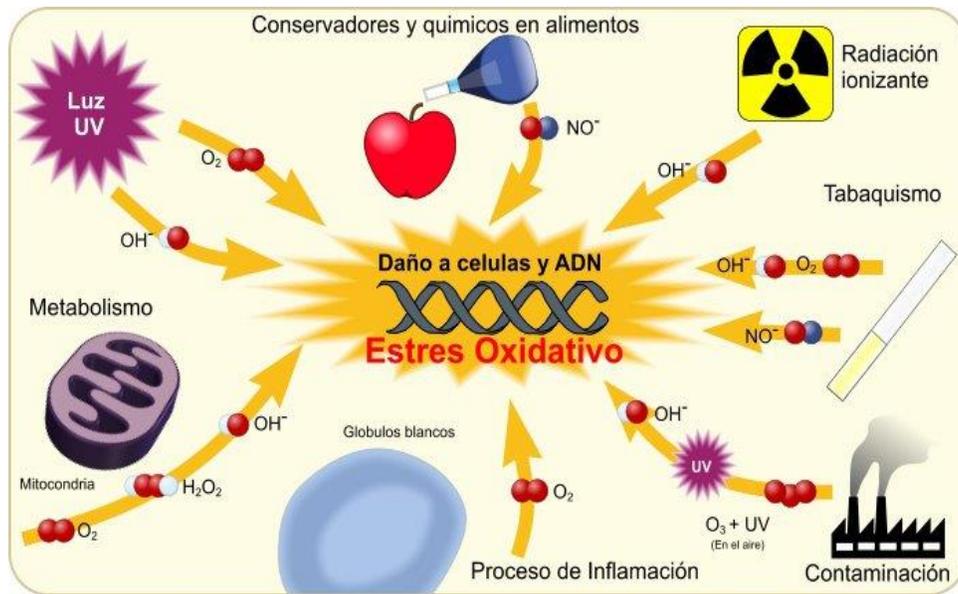


FUENTE: IMAGEN TOMADA DE PÁGINA
[HTTP://WWW.REVERTIRLADIABETESH OY.ORG](http://www.revertirladiabetes hoy.org)

Existen dos causas de formación de radicales libres: la primera, por el efecto de factores endógenos, principalmente los derivados del metabolismo propio del cuerpo y los procesos inflamatorios, la segunda, por el efecto de factores exógenos como el tabaquismo, radiaciones ionizantes, hidrocarburos

producidos por las industrias, radiación ultravioleta, dietas desbalanceadas hipercalóricas e hipergrasas y pobres, entre otros, los cuales van a inducir daño a las células (figura 2). Siendo estos últimos los que actúan como detonantes de enfermedades tales como la diabetes, la hipertensión y otras ya comentadas previamente; es por esto que parte de las medidas van enfocadas a la prevención.

FIGURA 2. FACTORES QUE INDUCEN EL ESTRÉS



FUENTE: IMAGEN TOMADA DE: [HTTP://RAMANUJAN25449.BLOGSPOT.MX/2012/04/EL-VENENO-QUE-RESPIRAMOS.HTML](http://RAMANUJAN25449.BLOGSPOT.MX/2012/04/EL-VENENO-QUE-RESPIRAMOS.HTML)

En condiciones normales el organismo es capaz de neutralizar especies reactivas de oxígeno mediante la producción de enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y otras (Beckman et al., 1990). Pero no es recomendable forzar al sistema, ya que este balance se puede romper fácilmente con aporte excesivo de agentes que conduzcan a la formación de radicales libres en mayor medida. Pero no todo es malo dentro de la actividad que desempeñan los radicales libres, ya que dentro de las funciones fisiológicas está su participación en las vías de señalización como mediadores, como sucede en la regulación del tono vascular, la percepción de la presión de oxígeno, la regulación de funciones controladas por concentración de oxígeno, la traducción de señales intercelulares, la síntesis de prostaglandinas, el colesterol y las hormonas esteroideas, entre otros.

El radical óxido nítrico, por ejemplo, posee características únicas como neurotransmisor, actividad vasodilatadora, estimulación de la síntesis del músculo liso vascular y antiagregante plaquetario (Sen et

al., 2002; Maldonado et al., 2010). Cuando se menciona que los radicales libres son un riesgo para las células y biomoléculas (como ácidos nucleicos, proteínas, polisacáridos y lípidos), es debido a que estas estructuras poseen residuos susceptibles de ser atacados, como son los aminoácidos esenciales (tirosina, fenilalanina, metionina y cisteína, entre otros); lo que puede propiciar un cambio conformacional de la proteína, modifica su función biológica con carácter de irreversible, con la probabilidad de llegar a la desnaturalización de la proteína lo que la lleva a procesos degenerativos (Céspedes y Sánchez, 2000; Stadtman y Levine, 2003; Maldonado et al., 2010). Así pues, es el desbalance entre pro-oxidantes y antioxidantes lo que causa el problema, aunque falta por esclarecer parte de las funciones de los radicales libres en diversos procesos.

ESTRÉS OXIDATIVO – ENFERMEDADES

A continuación, se hace una descripción de la forma en que el estrés oxidativo impacta en diferentes patologías o enfermedades:

Diabetes mellitus

Enfermedad metabólica de origen endócrino, cuya principal característica bioquímica es la hiperglucemia crónica asociada a fallas en la acción o producción de la insulina, con presencia de alteraciones del metabolismo intermedio de carbohidratos, lípidos y proteínas (Maldonado et al., 2010). El estrés oxidativo (EOx) presente en los sujetos diabéticos se asocia con la hiperglucemia crónica característica de la enfermedad; aquí se activan varias vías metabólicas no muy usuales en el organismo, lo que conduce a la generación de radicales libres (RL) de oxígeno, como es la vía de auto oxidación de la glucosa: sorbitol y glucosilación no enzimática de proteínas (Cardenas y Davies, 2000).

El sorbitol generado tiene efectos sobre la fisiología de las células, que toman libremente la glucosa en estructuras como son: el lente del cristalino, neuronas, glóbulos rojos y nefronas, que sufren cambios osmóticos y permeabilidad, al incrementar el sorbitol, favoreciendo con ello la opacidad del cristalino, la falla en la conductividad nerviosa o su disminución y el mal funcionamiento de la nefrona, todas ellas complicaciones clásicas de los pacientes diabéticos (Gugliucci, 2000; Ceriello, 2003; Rosado-Pérez y Mendoza-Núñez, 2007). Se ha vinculado también a los bajos niveles de insulina con los RL pues se ha demostrado que las células beta no son inmunes al efecto de estos, ya que por su acción

disminuyen la secreción de insulina en el páncreas en el proceso normal de producción y secreción (Triana, 2001; Rosado-Perez y Mendoza-Núñez, 2007).

Ateroesclerosis

Es un proceso patológico multifactorial que se define morfológicamente como el endurecimiento de las arterias por la formación de acúmulos lipídicos (placa ateromatosa) en la pared vascular. La placa ateromatosa es el resultado de la acumulación progresiva de material graso en la capa íntima de la pared arterial y conlleva una respuesta inflamatoria localizada (Ross, 1993; Calderón et al., 2008). Son diversas las hipótesis de la etiopatogenia de la aterosclerosis, siendo una de ellas la participación del estrés oxidativo, implicándose en diferentes procesos: neurológico, proliferativo, inmunológico y vascular.

De los blancos de acción en la pared vascular, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son clave por su acumulación en espacios subendoteliales del árbol arterial propenso a lesiones, que quedan atrapadas por los componentes de la matriz extracelular, siendo susceptibles a modificaciones oxidativas por células endoteliales, musculares lisas y macrófagos, produciendo la proteína quimio atrayente de monocitos (MCP-1), que son reclutados, oxidados LDL con la formación de células espumosas.

Artritis reumatoide (ArR)

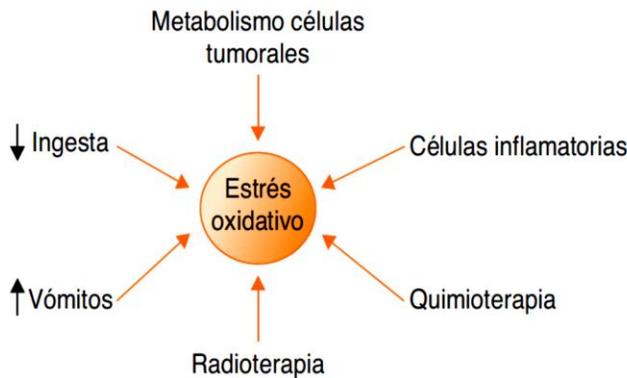
Es una de las enfermedades autoinmunes con mayor incidencia a nivel mundial, caracterizada por un proceso inflamatorio crónico, sistémico en su naturaleza, que ocasiona inflamación de las articulaciones y tejidos circundantes, capaz de afectar otros órganos. Su etiología y mecanismos son aún desconocidos, aunque se han asociado a infecciones, fenómenos de hipersensibilidad y mecanismos autoinmunes, así como la predisposición genética y factores ambientales que juegan un papel importante.^{20,21,22} La activación de polimorfonucleares (PMN) que caracteriza el proceso inflamatorio presente en la AR con marcado incremento del EOx (Gutiérrez, 2003; Louis, 2005), aumenta la producción de óxido nítrico (NO), mediada por difusión con anión superóxido produciendo peroxinitrito (ONOO⁻), altamente reactivo, capaz de dañar componentes celulares y tisulares como proteínas, ADN y lípidos, situación que lleva a perpetuar el proceso inflamatorio (Domínguez, 2011).

Cáncer

Es *per se* una enfermedad inductora de estrés oxidativo, donde las alteraciones metabólicas de las células neoplásicas, la infiltración tumoral por células inflamatorias, la malnutrición y los tratamientos

oncológicos específicos, contribuyen a elevar los niveles de EOX en los pacientes que lo padecen (Goode et al., 1995; Radi, Denicola y Ferrer, 2000). El enfermo oncológico experimenta una situación muy especial, ya que en todo momento presenta EOX, propiciado por su mecanismo de acción, ya sea por el proceso patológico o bien por la terapia farmacológica, conduciéndolo a un deterioro aun mayor, esto aunado a la falta de especificidad de la terapia, porque ésta no sólo ataca células neoplásicas, sino también a las células normales. Se habla entonces de que los efectos tóxicos del EOX en células normales podrían contrarrestarse al usar antioxidantes, lo que podría a su vez anular el efecto sobre células neoplásicas al impedir la apoptosis; esto ocasiona que su falta de especificidad para actuar sobre células normales impida el uso de los antioxidantes en pacientes con cáncer (Yalcin et al., 2010).

FIGURA 3. PRINCIPALES FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ELEVACIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON CÁNCER.



FUENTE: TOMADO DE VIÑAS ET AL., 2012.

CONCLUSIONES

Esta revisión establece que el equilibrio entre los radicales libres y los antioxidantes es una necesidad fundamental para los seres vivos, ya que al presentarse el desequilibrio lleva a un deterioro progresivo de los órganos involucrados. Es fundamental prevenir y detener los procesos que involucren la producción excesiva de radicales libres; determinantes como el modo de vida, los malos hábitos alimenticios, las radiaciones, la depresión, el alcoholismo, la ansiedad, el sedentarismo, la exposición a contaminación, el tabaquismo y el estrés, entre otros, son detonantes en el desarrollo de múltiples enfermedades.

Actualmente debemos de lidiar con un número mucho mayor de radicales libres que antes y para poder prevenir este estrés debemos de consumir nutrientes y antioxidantes, así como practicar deportes de manera continua, con la finalidad de reducir la producción de los radicales libres que eviten lesiones en el organismo. A raíz de la formulación de este concepto se ha buscado la manera de cuantificar el estrés oxidativo en los seres vivos, conocido también como estrés oxidativo sistémico, utilizando para dicha determinación el plasma. Se identifican en él las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, indicador comúnmente utilizado para evaluar estrés oxidativo localizado principalmente en las macromoléculas (Dorado-Martínez et al., 2003).

BIBLIOGRAFÍA

- Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. (1990). Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implication for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 87(4), 1620-1624.
- Cardenas E, Davies KJ. (2000). Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Rad Biol Med*. 29(3-4), 222-230.
- Calderón JC, Zita FA & María de Jesús AI. (2008). Aterosclerosis, estrés oxidativo y actividad física: Revisión. *Investigación Clínica*, 49(3), 397-410.
- Cariello A. (2003). New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy», *Diabetes Care*, 26(5), 1589-1596.
- Céspedes T, Sánchez D. (2000). Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación, *Rev Cubana Cardiol*. 14(1). 55-60.
- Ferrer FY, Martínez SG, Leroy WD, Thndiwe ChN. (2009). El estrés oxidativo y su impacto en las cataratas. *Revista Cubana de Farmacia*, 43(3). 10.
- Domínguez GI. (2011). Relación Artritis Reumatoide-Estrés Oxidativo-Ozonoterapia. 2011, disponible en: [https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/3250/1/Relacion-Artritis-Reumatoidea --- Estres-Oxidativo---Ozonoterapia](https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/3250/1/Relacion-Artritis-Reumatoidea---Estres-Oxidativo---Ozonoterapia). Consultado 16-08-2017.
- Dorado-Martínez C, Rugerio VC, Rivas AS. (2003). *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 46(6), 226-235.
- Finkel T, Holbrook NJ. 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 408, 239-247.
- Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR. (1995) Decreased antioxidant status and increased peroxidation in patients with sepsis and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med*. 23(4). 646-51.
- Gugliucci A. (2000). Glycation as the glucose link to diabetic complications. *J Am Osteopath Assoc*. 100(10). 621-634.
- Gutiérrez F. (2003). Artritis Reumatoidea, disponible en: <http://www.zonamedica.com.ar/categorías/medicinailustrada/artritisreumatoidea.htm>
- Louis MO. (2005). Artritis Reumatoidea. Enciclopedia médica en español, disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000431.htm#Definición>.
- Maldonado SO, Jiménez VEN, Guapillo VB, Ceballos RGM, Méndez BE. (2010). Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas. *Rev Med UV*. 10(2). 32-39.
- Mayor OR. (2010). Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante. *Rev. Inst. Med. Trop*. 5(2). 23-29. http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1996-36962010000200005&lng=en&tlng=.

- 
- Oxígeno, el veneno que respiramos, disponible en: <http://ramanujan25449.blogspot.mx/2012/04/el-veneno-que-respiramos.html>, consultado: 16 de Agosto de 2017.
- Radi R, Denicola A, Ferrer G. (2000). *The biological chemistry of peroxynitrite*. En: Ignarro L. Editor. Nitric Oxide Biology and Pathobiology, San Diego Academic Press. 57-82.
- Revertir la Diabetes: Los Radicales libres, disponible en: <http://www.revertirladiabeteshoy.org>, consultado 8 de Agosto de 2017.
- Rosado-Pérez J, Mendoza-Núñez VM. (2007). Mini-revisión: Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. *Bioquímica*. 32(2), 58-69.
- Ross R. (1993). The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 362(6423), 801-809.
- Sen CK, Khanna S, Gordillo G, Bagchi D, Bagchi M, Roy S. (2002). Oxygen, oxidants, and antioxidants in wound healing: an emerging paradigm. *Ann N Y Acad Sci*. 957, 239-249.
- Sies H. (1991). Oxidative Stress: from basic research to clinical application. *Am J Med*. 91(3C), 31S-38S.
- Stadtman E, Levine R. (2003). Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*. 25(3-4), 207-218.
- Triana MM. (2001). La hiperglucemia y sus efectos tóxicos, un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. *Rev Cubana Angiol Vasc*. 2(2), 131-141.
- Viñas G, Puig T, Porta R. (2012). Estrés oxidativo en pacientes con cáncer: dos caras de una misma moneda. *Med Clin*. 139(4), 171-175.
- Yalcin S, Marinkovic D, Mungamuri SK, Zhang X, Tong W, Sellers R, Ghaffari S. (2010). ROS mediated amplification of AKT/mTOR signalling pathway leads to myeloproliferative syndrome in Foxo3(-/-) mice. *EMBO J*. 29(24), 4118–31. doi: 10.1038/emboj.2010.292