



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.
DIVISION DE POSGRADO

LA IMPORTANCIA DE LOS RADICALES
LIBRES EN MEDICINA INTERNA

T E S I S A
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. OSCAR GOVEA GONZALEZ

Tutor: Dr. Julián Espinosa *Rey*

Prof. de Curso: Dr. Jorge Lozano Flores

Titoles
23-2-93
[Signature]

MEXICO, D. F.

1993



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO S. S.
DIVISION DE POSGRADO

LA IMPORTANCIA DE LOS RADICALES
LIBRES EN MEDICINA INTERNA

T E S I S A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. OSCAR GOVEA GONZALEZ

Tutor: Dr. Julián Espinosa Rey
Prof. de Curso: Dr. Jorge Lozano Flores

MEXICO, D. F.

1993



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

México, D. F. a 06 de Mayo de 2015

DR. PELAYO VILAR PUIG
Jefa de la División de Estudios de Posgrado
P r e s e n t e

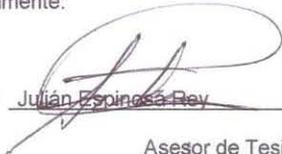
LIBERACION DE TESIS

Por medio del presente me permito certificar que la tesis del (la) Dr. (a) Oscar Govea González que lleva como título: LA IMPORTANCIA DE LOS RADICALES LIBRES EN MEDICINA INTERNA cumple con los requisitos establecidos para poder presentar el Examen Final de Especialización en: Medicina Interna.

De resultar aprobado (a), podrá efectuar el trámite para la obtención del Grado de Especialista.

Atentamente:

Dr. (a)


Julián Espinosa Rey
Asesor de Tesis

Dr. (a)


María del Carmen Cedillo Pérez
Jefe de Enseñanza

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
"Dr. Eduardo Liceaga"

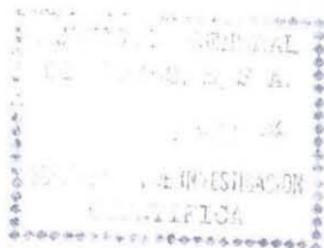


DIRECCION DE EDUCACION Y
Y CAPACITACION EN SALUD

TAL VEZ SOÑAR
NO SEA TAN MALO
SI UNO TIENE
BUENOS SUEÑOS
Y LOS HACE REALIDAD.

DEDICO ESTA TESIS :

A MI ESPOSA: Dra. LILIANA RODRIGUEZ.
POR SER MI GRAN AMOR, QUE ME A BRINDADO
CADA MOMENTO DE FELICIDAD, ALEGRIA E ILUSIONES.
POR SU IMPULSO EN ESTE TRAYECTO DEL EXITO
POR QUE SIEMPRE ESTEMOS JUNTOS.



A MIS PADRES:

SR. IGNACIO GOVEA

SRA. ALICIA GONZALEZ DE GOVEA.

POR SU COMPRENSION Y APOYO QUE
ME HAN BRINDADO, POR SEMBRAR EN MI
LA SEMILLA DEL TRIUNFO.

A MIS HERMANOS:

MARIA DEL CARMEN.

SAUL.

EVERARDO.

A MIS SOBRINOS:

MERAB

LEONARDO DANIEL.

SAUL.

A MIS AMIGOS DE SIEMPRE.:

GABRIEL EVENCIO GOMEZ G

FERNANDO OLIVA H.

JESUS OLIVA H.

POR LA AMISTAD QUE
COMPARTIMOS SIEMPRE.

GRACIAS POR SU APOYO A:

SRA. ANGELINA ARGUELLES.

FAMILIA VELARDE GOVEA

FAMILIA GOMEZ GONZALEZ.

GRACIAS A MIS PACIENTES POR SER
UN LIBRO ABIERTO PARA MI FORMACION
PROFESIONAL.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL:
DR. JULIAN ESPINOSA REY.
POR SU APOYO EN LA ENSEÑANZA
DE MI ESPECIALIDAD.
POR SER MAESTRO Y AMIGO.

A MIS MAESTROS:
DR. JORGE LOZANO FLORES
DRA. JOSEFINA TEJERA DE LOZANO

I N D I C E .

INTRODUCCION.	1
1.- ANTECEDENTES.	2
2.- ORIGEN.	3
3.-MECANISMOS BIOQUIMICOS MEDIADOS POR LOS RADICALES LIBRES.	10
4.-ISQUEMIA,HIPOXIA Y REPERFUSION.	12
5.-PADECIMIENTOS MEDIADOS POR RADICALES LIBRES.	15
5.1 SINDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA PROGRESIVA DEL ADULTO.	15
5.2 CORAZON.	15
5.3 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.	16
5.4 RIRON.	17
5.5 TUBO DIGESTIVO.	18
5.6 EVEJECIMIENTO Y CANCER.	19
5.7 DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE.	19
6.-ANTIOXIDANTES,	22
7.-ANTIOXIDANTES NO ENZIMATICOS.	24

INTRODUCCION:

La importancia de los radicales libres de oxígeno es en la actualidad un tema de gran interés ya que cada día se determina la presencia de diferentes oxidantes que participan en diversos padecimientos.

Estos oxidantes tóxicos tienen funciones importantes en varios procesos fisiológicos normales, como es en la destrucción fagocítica de microorganismos formando leucotrienos a partir de la cascada del ácido araquidónico, así como en la ovulación y en el proceso de envejecimiento.

Sin embargo, cuando hay una producción excesiva de oxidantes esto estimula la formación de antioxidantes ocasionando así una estabilidad fisiológica con lo cual se evita el daño tisular.

Hoy por hoy, los radicales libres de oxígeno han asumido su importancia en el proceso de reperfusión, es decir después de reestablecerse la circulación sanguínea en tejidos que previamente habían sido sometidos a un periodo transitorio de hipoxia.

Nuestra revisión está encaminada principalmente a determinar las alteraciones que se generan durante la reperfusión en diferentes órganos, así como la revisión de algunos antioxidantes que regulan la lesión tisular y otros que están aún en investigación y que han demostrado cierta utilidad en los padecimientos en los que intervienen los radicales libres.

IMPORTANCIA DE LOS RADICALES LIBRES
EN MEDICINA INTERNA .

ANTECEDENTES:

El poder destructor del oxígeno sobre los tejidos se conoce desde la época de los los Egipcios, quienes embalsamaban a sus muertos con aceites y extractos de vegetales que poseían capacidad antioxidante para protegerlos de la destrucción celular por el oxígeno. Pero este era un método empírico, ya que hasta el siglo XVIII se describió el daño que podía provocar el oxígeno en los organismos vivos.(1-3)

En el siglo XIX ya se conocía el efecto deletéreo de la exposición prolongada al oxígeno sobre el pulmón y la toxicidad del oxígeno hiperbárico en el organismo .

En 1924 se estableció que la molécula de oxígeno contiene electrones impares pero el mecanismo íntimo de la toxicidad del oxígeno no se conoció sino hasta nuestros días.(4-6)

Un radical libre es definido como un átomo o molécula en un estado particular, con un electrón impar en su última orbita el cual se comporta como un radical que al unirse a diversas sustancias las lesiona. (2,3)

Los elementos se transforman en radicales por distintos mecanismos que los llevan a ganar o perder un electrón en su última orbita .(1-9)

El oxígeno libre puede ganar un electrón por reducción y transformarse en radical libre de oxígeno .(2,3)

Esta situación se produce por la acción de enzimas oxidasas u oxigenasas o también de fuente de energía como las radiaciones.El metabolismo del O_2 se lleva a cabo en la mitocondria durante el ciclo de Krebs. Este produce 95% de oxígeno molecular y 5% de radicales libres de O_2 que son neutralizados por depuradores naturales.

Los radicales libres de O_2 son:

- 1.- Radicales superóxido (O_2).
- 2.- Peróxido de hidrógeno(H_2O_2).
- 3.- Radical hidroxilo (OH.), el más reactivos de todos.

O R I G E N :

Los metabolitos reactivos del oxígeno, incluyendo los radicales libres, se forman de manera continua como productos del metabolismo celular .

Durante la fosforilación oxidativa, los citocromos mitocondriales acoplan la producción de trifosfato de adenosina (ATP) y la reducción tetravalente del oxígeno molecular formando agua (Fig. 1) .(1-4

Esta reacción constituye la principal fuente productora de energía aeróbica en los sistemas biológicos.

Sin embargo alrededor de 1 al 5% del total de oxígeno que es reducido a agua en la mitocondria, escapa a la vía catalizadora de los citocromos y sufre una reducción univalente por etapas y no catalítica , formando así productos intermedios tóxicos. Esta formación continua de metabolitos reactivos del oxígeno debe ser detoxificada por los mecanismos bioquímicos endógenos para prevenir lesiones.(11,12)

Existen muchas otras formas en que se producen radicales libres. Un número de oxidantes pueden bajo ciertas circunstancias y con diferentes grados de eficacia, originar metabolitos tóxicos del oxígeno.(1,2,3,5,9,11.)

La oxidoreductasa de xantina, fuente importante de radicales libres derivados del oxígeno en los sistemas biológicos, cataliza la oxidación en dos pasos de las purinas: Oxida la hipoxantina, primero a xantina y después a urato .(1,2,3,5,9,11.)

En vivo esta enzima puede existir en alguna de dos formas como deshidrogenasa (forma d) que utiliza NAD como receptor de electrones por lo que no origina radicales libres, y una oxidasa (forma o) la cual emplea oxígeno molecular como receptor, por lo que produce radicales superóxido como productos colaterales del metabolismo de las purinas.(fig.2) (3,4,5,9,14.)

La deshidrogenasa predomina en los tejidos en condiciones normales pero puede ser convertida a oxidasa por numerosos factores incluyendo isquemia u otras condiciones.(3)

La formación de la oxidasa de xantina a partir de deshidrogenasa de xantina, que con frecuencia se denomina conversión d-o , parece ser responsable del inicio de la lesión por reperusión y quizás también de otros tipos de lesión por oxidantes. (3,11,25,26)

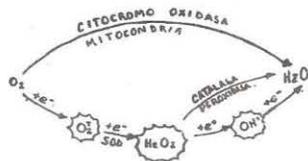


FIG. 1.

REDUCCION DE MOLECULA DE OXIGENO
 COMPLEJO MITOCONDRIAL DE OXIDASA DE CITOCROMO
 REDUCE OXIGENO POR LA ADICION DE CUATRO ELECTRONES
 PRODUCIENDO AGUA Y ATP.

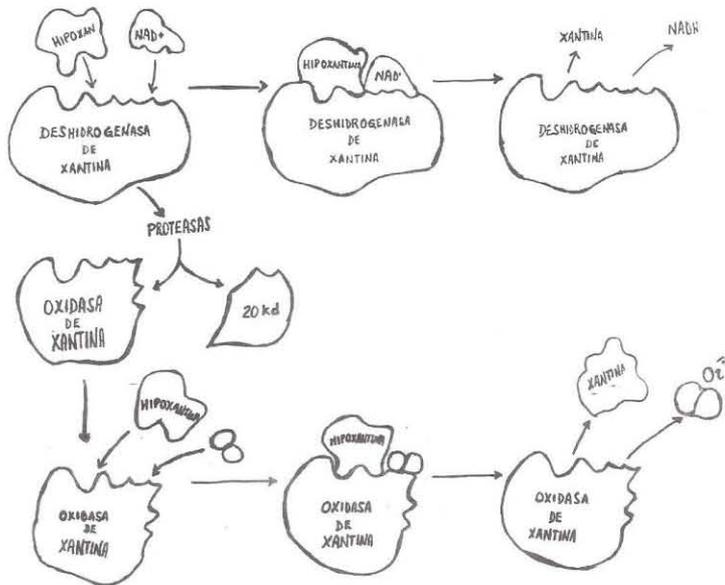
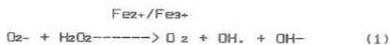


FIG. 2. La oxirreductasa de xantina cataliza la oxidación de las purinas a uratos en dos etapas: En forma de deshidrogenasa, que en condiciones normales predominan en los tejidos, utiliza NAD⁺ como aceptor de electrones, produciendo NADH. En este proceso no se forman radicales libres. Sin embargo, por proteólisis limitada irreversible, la enzima se convierte en su forma oxidasa. Esta forma, aunque cataliza la misma oxidación de purinas, utiliza oxígeno molecular como aceptor de electrones, formando radicales superóxidos como producto intermedio.

A nivel de membrana plasmática celular existen varias fuentes potenciales de radicales libres. El metabolismo de ácido araquidónico a través de ciclooxigenasa forma prostaglandinas y la lipoxigenasa produce leucotrienos incluyendo una serie de peroxidación de lípidos (mediada por radicales libres) que generan compuestos intermedios peroxi y radicales hidroxilos como subproductos (Fig. 3).⁽⁴⁻⁷⁾

El radical hidroxilo, es uno de los más reactivos y tóxicos metabolitos de oxígeno, ya que ocasiona la reducción directa del peróxido de hidrógeno a superóxido. La reacción de Haber-Weiss catalizada por hierro, puede formar radicales hidroxilo por la reducción directa del peróxido de hidrógeno a superóxido.⁽⁴⁻⁵⁾



Sin embargo bajo condiciones fisiológicas, la reacción de HEBER WEISS ocurre con lentitud por lo que no tiene importancia fisiopatológica. Estudios más recientes sugieren que en los sistemas biológicos, se forman radicales hidroxilo por medio de la reacción de FENTON:⁽⁴⁻⁵⁾



El hierro férrico (Fe^{3+}), unido a ferritina y por tanto no reactivo, es reducido por el superóxido y liberado como hierro ferroso (Fe^{2+}), lo que aumenta la disponibilidad de hierro ferroso para ser reducido por el peróxido de hidrógeno.⁽⁸⁻¹¹⁾ En muchos modelos de lesión tisular, la formación secundaria del radical hidroxilo a partir de superóxido y peróxido de hidrógeno es quizás el mediador final de la lesión tisular.^(4,10,12)

Aunque el radical superóxido es un producto colateral de otras reacciones oxidativas, es el producto principal del sistema oxidasa dependiente de NADPH, complejo altamente especializado que se localiza en la superficie de la membrana de las células inflamatorias, incluyendo neutrófilos, monocitos, eosinófilos y macrófagos.^(8,12,20)

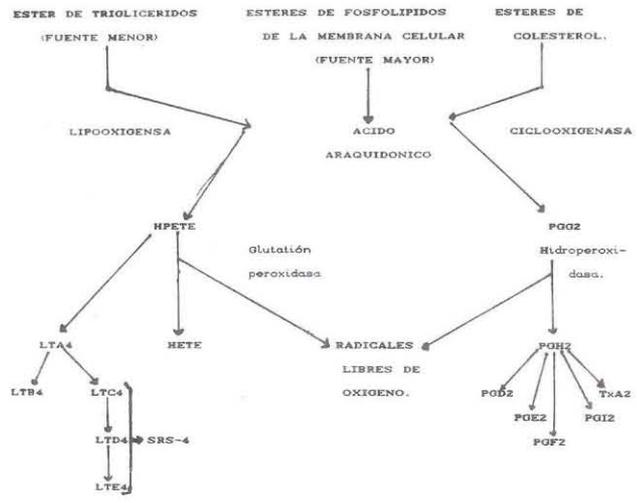


FIG. 3. METABOLISMO DEL ACIDO ARAQUIDONICO.

PG:PROSTAGLANDINAS
Tx:TROMBOXANO
HETE:AC. HIDRONIEICOSATETRAENOICO
HPETE:AC. HIDROPEROXIEICOSATETRAENOICO
SRSA:SUSTANCIA DE REACCION LENTA DE LA ANAFILOAXIS.

En condiciones normales este sistema enzimático permanece inactivo, pero cuando se activa, cataliza la rápida reducción de oxígeno hacia anión superóxido. Este fenómeno denominado "estallido respiratorio" es responsable de más del 90% del consumo de oxígeno en los neutrófilos activados. (2,15,24)

La producción del anión superóxido es uno de los principales mecanismos por los cuales el sistema fagocítico destruye a los microorganismos presentes.

Aunque el superóxido es tóxico, en este sistema su mayor toxicidad está mediada por la formación secundaria de ácido hipocloroso (HOCl, el agente activo de los blanqueadores a base de cloro) a partir de peróxido de hidrógeno y del ion cloruro el cual es catalizado por la enzima mieloperoxidasa (MPO) que es exclusiva y abundante en las células inflamatorias. (4,4,7,9,15)



El ácido hipocloroso y en especial las cloraminas, que son productos de la reacción HOCl con aminas endógenas, son poderosos agentes oxidantes responsables de mucha de la toxicidad de los neutrófilos. (3,17,18,25)

Estas cloraminas pueden atravesar la membrana con mayor facilidad que el ácido hipocloroso, lo que las hace más tóxicas que éste. (3)

La importancia de la formación de radicales libres en el organismo es evidente en pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica, un padecimiento poco frecuente que se caracteriza por neutrófilos incapaces de activar un "estallido respiratorio" que genere superóxido y peróxido de hidrógeno. Estos pacientes son muy susceptibles a las infecciones piógenas recurrentes porque sus neutrófilos y macrófagos son incapaces de destruir a ciertas especies de microorganismos invasores. (3,7,15,24)

Un número de agentes exógenos pueden también producir radicales libres en los sistemas biológicos. El ciclo redox de los xenobióticos es uno de los mecanismos importantes en la producción de radicales libres derivados del oxígeno. (Fig.4). (3,9,21,27)

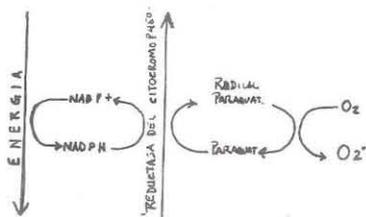


FIG. 4
 CICLO REDOX. LA REACCION ES CATALIZADA POR
 UNA O MAS DE LAS REDUCTASAS DE CITOROMOS.
 LA PRESENCIA DE PARAQUAT ES REDUCIDO EN EL INTERIOR
 DE LA CELULA POR EL CITOCROMO P450,
 AL RADICAL PARAQUAT.

Un ejemplo importante del ciclo redox es la toxicidad pulmonar aguda que es causada por la inhalación del paraquat (un herbicida). La reducción del paraquat por el NADPH, reacción catalizada por la reductasa de NADPH dependiente del citocromo P450, produce radical paraquat. El radical paraquat puede donar un electrón al oxígeno molecular, formando así superóxido y regenerándose paraquat (que entra de nuevo al ciclo). El resultado neto de éste ciclo redox es la formación continua de superóxido con consumo neto de energía y de oxígeno molecular (para reciclar el NADPH), pero sin consumo de paraquat, el xenobiótico que inició la reacción. (3,8)

El daño hepático agudo inducido por muchos tóxicos químicos (tetracloruro de carbono (CCl₄)) así como los efectos agudos (tóxicos) crónicos (mutagénicos) de la radiación sobre los tejidos normales y neoplásicos, están mediados en gran parte por oxidantes. Estos fenómenos explican el término radiación ionizante. (3,8,42)

MECANISMOS BIOQUÍMICOS MEDIADOS POR RADICALES LIBRES :

Los radicales libres pueden lesionar cualquier componente de la células, pero los principales blancos de estos agentes son los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos.

Estos radicales son muy reactivos y generalmente reaccionan con la primera molécula con la que se ponen en contacto, la cual suele ser el componente lipídico de las membranas. (3-9,14,15)

El mecanismo de peroxidación de los lípidos mediado por radicales libres se caracteriza por 3 fases: El inicio, la propagación y el final de la cadena.

Durante la fase de inicio, un radical libre no lípido (por ejemplo el radical hidroxilo, el radical hidroperoxilo quizás el oxígeno simple) puede eliminar un átomo de hidrógeno de alguno de los grupos laterales metileno de la cadena de carbono del ácido graso poliinsaturado (LOOH), formando un radical ácido graso (LOO·).

La fase de propagación se inicia por la reacción de estos radicales ácidos grasos con el oxígeno para generar radicales ácidos grasos peroxilo. Estos radicales biológicos pueden reaccionar con los lípidos, proteínas o ácidos nucleicos cercanos, propagando así la transferencia de electrones y la oxidación subsecuente de sus

sustratos. (3,8,9,17,24)

En resumen, el electrón extra pasa de molécula a molécula, originando una serie de productos alterados y reactivos a su paso. Como resultado de esta reacción en cadena, un sólo radical libre inicial puede provocar la ruptura de un gran número de ácidos grasos poliinsaturados. El final de esta reacción en cadena se presenta sólo hasta que dos de estos productos radicales reaccionan entre sí cuando son eliminados por otros receptores de electrones para formar una molécula estable. (3,8)

Los radicales libres producidos durante la peroxidación de lípidos pueden reaccionar con moléculas blancas o lípidos de la célula, extendiendo el daño más allá de la membrana. Por lo tanto, las membranas lipídicas que delimitan a la célula y a sus organelos son los principales blancos de la peroxidación de lípidos mediado por radicales libres. (3,8,12)

El daño ocasionado por la peroxidación de lípidos, ya sea a nivel celular o de organelos, no siempre es un fenómeno de todo o nada. La extensión de la lesión refleja el balance entre los niveles de metabolitos tóxicos del oxígeno y los mecanismos endógenos de defensa contra oxidantes. El daño puede variar desde una disminución en la fluidez de la membrana (por hidrólisis de la fosfolipasa A7) al aumento en la porosidad de la misma y hasta la lisis celular. (3,8)

Las proteínas, tanto estructurales como enzimáticas, son también muy vulnerables a la desnaturalización mediada por radicales libres. Diversos sistemas oxidativos enzimáticos y no enzimáticos pueden catalizar la oxidación de enzimas. Las enzimas que tienen grupos tioles son especialmente susceptibles a la oxidación, mediada por radicales de sus grupos laterales sulfhidrilo, con la formación subsiguiente de puentes disulfuro. Esto provoca la deformación de la proteína e incluso su actividad catalítica. (3,9,12,21.)

La lesión de los componentes protéicos de las membranas causa disminución en la fluidez de éstas, o incluso su desintegración estructural lo que ocasiona disrupción de los organelos o de la célula, en especial cuando estos efectos se combinan con los de la peroxidación de lípidos. La ATPasa de calcio es una proteína de membrana con especial susceptibilidad a este tipo de ataque. La pérdida de la función de esta enzima provoca un aumento en la concentración intracelular de calcio, con edema y lesión consecuentes.

ISQUEMIA , HIPOXIA Y REPERFUSION :

La reperfusión puede definirse como la lesión que ocurre en un órgano durante la recuperación de la circulación sanguínea después de un episodio de isquemia. Este daño es distinto del ocasionado por la isquemia en si , aunque el periodo de isquemia es necesario para originar las condiciones que causan la formación de radicales libres durante la reperfusión. (3,9,15-22)

La lesión por reperfusión también debe diferenciarse de la evolución esperada en la lesión que se presenta durante la isquemia.

Una característica de la lesión por reperfusión es que puede ser disminuida por intervenciones después del inicio de la isquemia y antes de la reperfusión .(17,19,23,25,28)

Estudios previos demostraron reactivación de oxígeno incrementándose durante la isquemia / hipoxia y subsecuentemente reperfusión / reoxigenación . La mitocondria contribuye a la formación de derivados de radicales superóxido generados por la oxidasa de xantina iniciando su reacción en cadena durante el daño tisular.(3,9,25)

Estas causas eventualmente son una reducción parcial de la molécula de O_2 presente en la matriz lipídica de la membrana mitocondrial a H_2O y la generación de radicales libres de oxígeno (Fig .5) . (9,23)

El catabolismo del ATP durante la isquemia provoca una mayor concentración de los metabolitos de purina hipoxantina y xantina. (15-22) El oxígeno es entonces el único sustrato que falta para la formación de superóxido y es introducido en forma súbita y en exceso con la reperfusión .(17)

En este momento el superóxido generado por la oxidasa de xantina inicia una reacción en cadena de formación de radicales libres que ocasiona daño tisular.(6)

Durante la isquemia, la enzima se convierte en una oxidasa que puede transferir electrones al oxígeno molecular en forma directa y generar radicales superóxido e hidroxilos.(15-22)

Además de este mecanismo es probable que la activación del metabolismo del ácido araquidónico y la acumulación de neutrófilos en el tejido

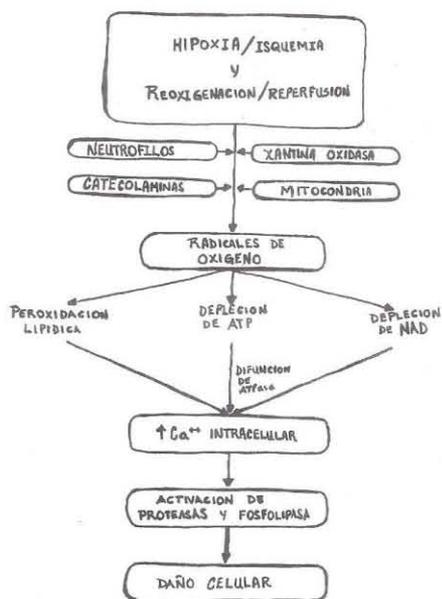


FIG. 5
 SECUENCIA ESQUEMATICA DE LA MEDIACION DE LOS
 RADICALES LIBRES DURANTE EL DAÑO CELULAR

isquémico participan en la lesión tisular por hipoxia -reperfusión .(22)
Niveles excesivos de catecolaminas, relacionadas durante
isquemia-hipoxia, también incrementan la formación de radicales de
oxígeno .(9,23,25)

Los neutrófilos forman superóxido por el sistema oxidasa dependiente
de NADPH, produciendo un gran número de mediadores tóxicos ,
incluyendo formación de elastasa, colagenasa y otras proteasas.(2-25)

Durante la detoxificación de productos de peroxidación lipídica ,
como son hidroperóxidos lipídicos , aldehídos, H₂O₂ , glutatión
y diversos residuos químicos ocasionan edema celular , ya que
modifican la permeabilidad vascular , la inflamación y la
quimiotaxis alterando la actividad enzimática de las células
afectadas.(23-25)

La oxidación de proteínas puede ocurrir produciendo disfunción de
Ca⁺⁺ y ATPasa. En la disfunción de Ca⁺⁺ ATPasa se agrupan
hidroperoxidasa lipídica y formación de lisofosfolípidos con la que
puede resultar en sobrecarga de calcio intracelular (fig.5).(25-28)
Un incremento en los niveles de Ca⁺⁺ intracelular conlleva a la
activación de Ca⁺⁺ dependiendo de enzimas como son proteasas y
fosfolipasas que ocasionan un gran daño oxidativo. (25-30)

PARTICIPACION DE LOS RADICALES LIBRES
EN DIFERENTES ORGANOS.

Los radicales libres han sido relacionados con la fisiopatología de una gran variedad de padecimientos clínicos, por lo que se revisaran algunos de estas enfermedades aunados a los procesos de reperfusión que tiene especial importancia. (3,5,6)

PULMON:

SINDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA PROGRESIVA DEL ADULTO :

El Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) se caracteriza, por lo menos en parte, por edema pulmonar secundario a un aumento de permeabilidad vascular.

Esto sugiere que los leucocitos polimorfonucleares (PMN) se agregan en los capilares pulmonares de pacientes con SIRPA que aunado al tiempo de daño endotelial lleva a la producción de metabolitos tóxicos como son radicales libres de O₂ y enzimas proteolíticas. Los PMN incrementan su metabolismo oxidativo, conocido como el "estallido respiratorio" y relacionado con radicales libres de oxígeno como son H₂O₂ y O₂. (3,9,24)

Aunque los PMN juegan un papel importante en el desarrollo del SIRPA, sólo pocos estudios han intentado determinar la función de los PMN en SIRPA..

TAGAN (24) confirma que los PMN de circulación sistémica como pulmonar en pacientes con SIRPA tienen un incremento de producción espontánea de radicales libres de oxígeno. (24)

CORAZON :

Algunos estudios han demostrado que los radicales libres de oxígeno juegan un importante papel en la patogénesis de reperfusión post-isquémica en las enfermedades del corazón.

La función de los radicales libres en enfermedades cardíacas causadas por isquemia /reperfusión consiste en la activación del sistema de complemento, generación de péptidos quimiotácticos, migración y activación de células PMN. Los oxi-radicales inducen cambios en las membranas lipídicas, ocasionando cambios intracelulares. (25-28)

El sistema xantina oxidasa tiene como importante función la producción de radicales libres en la reperfusión de isquemia del miocardio. La xantina oxidasa cataliza la conversión de hipoxantina a xantina o xantina a ácido úrico y oxígeno, el O_2^- es generado seguido de la reperfusión de xantino oxidasa que reacciona rápidamente produciendo altas concentraciones de O_2^- , y los nucleótidos de purinas, hipoxantina y xantina son acumuladas durante la isquemia y el ATP es degradado. La isquemia y reperfusión conllevan a producir un incremento en la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos de ácido araquidónico. La conversión de prostaglandinas G2 a prostaglandinas H2 por la enzima hidroxiperoxidasa prostaglandina resulta de la generación de O_2^- .

(25-28)

En estudios clínicos, los pacientes a los que se les administró alopurinol tuvieron una disminución significativa en la formación de metabolitos tóxicos del oxígeno durante y después de la revascularización coronaria, así como mejoría significativa en la función cardíaca y disminución en la mortalidad después de la revascularización coronaria completa. En la actualidad se está realizando por lo menos un estudio multicéntrico en fase II a cerca del uso de PEG - DSO en la revascularización coronaria.(25) Parece ser que el principal impacto de la eliminación de los radicales libres es la prevención de las arritmias por reperfusión. Se ha demostrado que tanto la DSO como el alopurinol, disminuye en forma muy importante la incidencia de arritmias inducidas por la reperfusión después de períodos de isquemia tanto global como regional. (28)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

El cerebro es el órgano que tiene menor tolerancia a la isquemia. En algunos modelos de isquemia regional que simula un evento vascular cerebral, la DSO mejoró la recuperación aguda de la función eléctrica (potenciales sensoriales evocados) después de la isquemia. Durante la isquemia / reperfusión el cerebro produce liberación de ión hierro y un incremento en la formación de radicales reactivos como son OH $^-$. (25)

Cambios tempranos en células humanas sujetas a stress oxidativo incluyendo daño de DNA produce la activación de la enzima poli (ADP

-ribosa) sintetasa , ocasionando la disminucion en la producción de ATP y aumento intracelular de calcio libre, con consecuente activación de Ca^{++} que estimula proteasas causando un fenómeno de " extorsión " con formación de superóxido a nivel de la membrana plasmática celular. (25-26)

Otro mecanismo que ocurre durante el daño producido por isquemia /reperfusión en el cerebro es la generación de glutamato dentro del tejido nervioso. (3,15,25)

En modelos de isquemia regional, se encontró que la administración combinada de PEG conjugada, DSD y catalasa , disminuyó en forma significativa el volumen de masa cerebral infartada. En un modelo parecido al anterior, tanto el alopurinol como la dimetilgliosina (DMTU) redujeron el volumen de masa cerebral infartada en aproximadamente una tercera parte. (25)

El éxito clínico de la reanimación cardiorpulmonar esta muy limitada por la susceptibilidad del cerebro a la hipoxia. En un modelo de isquemia cerebral global causada por paro cardíaco, la combinación de 30 segundo de ventilación con nitrógeno , DSD y desferrioxamina (quelante del hierro) aumentó la recuperación de los potenciales evocados somatosensoriales. (25)

RIFÓN :

Las células endoteliales son el sitio principal de producción de radicales libres , tienen un elevado poder en la reducción parcial de oxígeno y poseen la enzima xantino - oxidasa, la cual entra al ciclo de los radicales libres de oxígeno dando una oxidación hipoxantina. Algunas estructuras glomerulares pueden producir radicales libres. En las células mesangiales se ha demostrado la presencia de macrófagos productores de radicales libres. Estos macrófagos mesangiales adquieren la categoría de macrófagos especializados, que tienen los siguientes efectos : incrementan la fagocitosis, acelera la actividad intracelular del AMPc aumentando la concentración intracelular, así como la producción de las prostaglandinas PG_2 y la síntesis de prostacilinas. (32-37)

Las células tubulares son encargadas de la producción y secreción de radicales libres. Un segmento tubular puede producir

niveles basales de superóxido y de peróxido de hidrógeno, la magnitud de producción de radicales libres es más significativa a nivel de las células mesangiales. (32)

Es frecuente que la isquemia renal secundaria a hipotensión cause necrosis tubular aguda, con daño microvascular y tubular que ocasiona insuficiencia renal aguda. En modelos animales la DSO reduce los cambios que se presentan en la función y morfología del riñón insuficiente después de 60 minutos de isquemia normotérmica, disminuyendo la mortalidad por insuficiencia renal secundaria a isquemia renal normotérmica y reperfusión. Parece ser que la lesión renal primaria se localiza en la microvasculatura, causando acúmulo local de eritrocitos; esta lesión puede prevenirse con tratamiento antioxidante. (32-37)

En dos estudios prospectivos aleatorios controlados con placebos y en fase II que incluyeron 100 y 400 pacientes, la función renal pos-transplante mejoró en forma constante y significativa al eliminar a los radicales libres usando DSO o alopurinol. (32)

TUBO DIGESTIVO:

Granger y colaboradores (41) han estudiado los mecanismos por los cuales los metabolitos tóxicos de oxígeno participan en el daño producido durante la reperfusión, después de un período de isquemia en el intestino delgado del gato. (38-41)

En este modelo, la administración de dismutasa de superóxido al final del período de isquemia y antes de la reperfusión, previene en mucho el daño microvascular que se observa después de una hora de isquemia parcial, y la necrosis superficial de la mucosa que se presenta después de 3 horas. (41)

En este modelo con felinos lesión disminuyó en las siguientes condiciones: (1) al depurar peróxido de hidrógeno por medio de la enzima catalasa, (2) al depurar radicales hidroxilo utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) o manitol y (3) al prevenir la formación de radicales quelando el hierro con desferroxamina o transferrina. (3,38,39)

Se obtuvo una protección equivalente al inhibir la formación de superóxido por la oxidasa de xantina con alopurinol, pterin aldehído o

alimentación con tungsteno.⁽⁴¹⁾

Los resultados de estos estudios sugieren que la oxidasa de xantina , que se sabe está presente en altas concentraciones en la mucosa intestinal, es la enzima que inicia la formación de radicales libres durante la reperfusión .⁽⁴¹⁾

El hígado , que es especialmente rico en oxidasa de xantina, puede sufrir también lesión por reperfusión post-isquémica después del estado de choque o en medios de conservación para el trasplante . En cualquiera de los casos la lesión se manifiesta por necrosis hepatocelular en las porciones centrales del lobulillo hepático, asociado con deterioro grave de las funciones sintéticas , catabólicas y excretoras. En algunos estudios se ha demostrado que la DSO y la catalasa o el alopurinol, disminuyen la necrosis centrolobulillar .⁽⁴²⁾

El páncreas puede sufrir daño isquémico en forma semejante al estómago e hígado. Puede existir pancreatitis isquémica después del estado de choque o de la revascularización coronaria. ⁽⁴³⁾

ENVEJECIMIENTO Y CANCER :

Tanto las radiaciones como algunas sustancias químicas inducen la formación de radicales libres de oxígeno que posteriormente influyen en varias etapas de la carcinogénesis. Los radicales hidroxilo reaccionan con el DNA y producen la ruptura atribuida al efecto de radiación ionizante.

El "stress" oxidativo induce cambios funcionales en la expresión genética mientras que las sustancias oxidantes producidas por el PMN induce mutaciones en el DNA de la células vecinas.⁽⁴⁴⁾

DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE.

El Síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM) afecta a gran variedad de pacientes graves o traumatizados , con frecuencia después de una reanimación exitosa secundaria un daño hipoxico intenso . Entre los agentes desencadenantes de la DOM se encuentran los traumatismos localizados, la infección y la hipoperfusión por lo general combinada entre sí. Estos agentes causan una respuesta

inflamatoria local ,quizá como resultado de la activación de plaquetas, lesión endotelial, liberación de mediadores de la inflamación y activación de la cascada de coagulación . Como resultado , se activan los sistemas de complemento , coagulación y calicreínas, con el desarrollo subsecuente de un estado de hiperinflamación e hipermetabolismo, con aumento importante de las demandas y consumo de oxígeno.(3,9,25)

Aunque parte del mayor consumo de oxígeno refleja el estado de hipermetabolismo , parte parece explicarse por una mayor formación de superóxido.

El pulmón es el primer órgano en fallar presentandose SIRPA y dependencia prolongada al apoyo ventilatorio. Después se aunan la falla renal, del sistema inmunológico del aparato digestivo y del hígado lo que conduce a un colapso cardiovascular, sepsis y muerte.(4)

De los eventos que se proponen como desencadenantes en la DOM, la isquemia y la lesión por reperfusión en la mucosa del intestino parecen ser de especial importancia. Los pacientes que sufren choque circulatorio, hipoxia, sepsis u otras formas de stress fisiológico grave pueden tener grados leves o subclínicos, de isquemia no oclusiva del intestino, que por lo general no progresa hacia un infarto transmural .

La pérdida de la función de barrera facilita la traslocación de bacterias. En casos sometidos a choque hemorrágico y reanimación , esta secuencia de eventos se previene por el tratamiento previo con alopurinol, lo que sugiere que los radicales libres formados por la oxidasa de xantina durante la reperfusión tiene un papel importante en la producción del daño. Hasta el momento no se sabe si son las bacterias, las toxinas o las enzimas digestivas las que median el daño sistémico o si estos agentes sólo desencadenan la liberación de mediadores de la inflamación (o de oxidasa de xantina) en el intestino, el hígado u otros órganos. (3,9,10)

Por lo tanto la pérdida inicial de la función de barrera de la mucosa epitelial constituye la base fisiopatológica del concepto de que " el intestino es el motor en la disfunción orgánica múltiple " .

tabla 1.: MECANISMOS DE DEFENSA DE ANTIOXIDANTES ENDOGENOS:

ENZIMATICA
SISTEMA OXIDASA CITOCROMO MITOCONDRIAL
DISMUTASA SUPEROXDO
CATALASA
PEROXIDO DE GLUTATION
NO ENZIMATICA
MEMBRANOSA (FASE LIPIDICA.)
ALFA TOCOFEROL
BETA CAROTENO
NO MEMBRANOSA.
ACIDO ASCORBICO
CISTEINA
CERULOPLASMINA
TRANSFERRINA
ALBUMINA.

ANTIOXIDANTES :

Existen diversos mecanismos que permiten a los organismos prevenir o limitar el daño causado por los metabolitos tóxicos del oxígeno (Tabla.1) (3,9,23,30,45)

La organización estructural de la célula separa los reactantes que participan en las reacciones de radicales libres disminuyendo de esta forma la producción de estos últimos.

Como consecuencia de la exposición o producción endógena de estos radicales existen evidencias que los relacionan con la etiopatogenia de varios procesos patológicos crónicos y agudos como son: el enfisema pulmonar, padecimientos cardiovasculares, inflamatorios, daño hepático, cataratas y cáncer. (34,44,45)

Los mecanismos de defensa contra el daño por radicales libres son proporcionados por dos tipos de moléculas: 1.-Con actividad no enzimática (tocoferol o vitamina E, ácido ascórbico o vitamina C, beta caroteno, glutatión reducido (SH), ácido úrico y bilirrubinas) y 2.- metalo -enzimas (superóxido dismutasas (cobre, zinc, manganeso, fierro) , glutatión peroxidasa (selenio) y catalasa (fierro) .

El sistema mitocondrial de citocromo oxidasa consume la mayor parte del oxígeno disponible dentro de la célula, catalizando la reducción del 95-99% de oxígeno molecular en agua sin la formación de radicales libres tóxicos. (45)

De hecho este mecanismo tan importante ahora para la producción de energía, parece haberse desarrollado en un inicio como un mecanismo de protección contra la toxicidad del oxígeno. El oxígeno molecular es uno de los principales productos colaterales de la fotosíntesis, el cual constituye desde el punto de vista de la célula anaeróbica, un producto de desecho, inútil y muy tóxico.(45-52)

Por lo tanto, con la evolución, los organismos se vieron forzados a manejar concentraciones cada vez mayores de oxígeno en el ambiente intra y extracelular .

El gran potencial oxidante del oxígeno consistuyó una presión selectiva natural sobre los organismos primitivos para que desarrollaran mecanismos de detoxificación intracelular. Parece ser que algunos de los primeros mecanismos de defensa fueron las dismutasas de superóxido (DSO) , catalasas y peroxidasas. (45)

La DSO cataliza la conversión (dismutación) del radical libre anión

superóxido (O₂·-) a peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular a una velocidad de 10 000 veces mayor que de la dismutasa espontánea a pH fisiológico. (49)



La aceleración de esta reacción disminuye la cantidad de anión superóxido disponible para reducir sales férricas, disminuyendo así la formación secundaria de radicales hidroxilo. Estas enzimas existen en varias formas incluyendo una DSO con base de manganeso localizada dentro de la matriz mitocondrial y las DSO con base de cobre y zinc situadas en el citoplasma y en el líquido extracelular. (45-51)

La catalasa realiza la reducción de peróxido de hidrógeno a agua en forma directa, evitando así la formación secundaria de intermediarios tóxicos como el radical hidroxilo. (54,25,45,49,53)



El papel de la catalasa en la reducción del peróxido de hidrógeno parece ser de especial importancia cuando las concentraciones de H₂O₂ son altas; A bajas concentraciones, son otras peroxidases las que catalizan la conversión de los hidroperóxidos a alcohol y agua, sustancias menos reactivas.

Las más importantes de estas peroxidases es la peroxidasa de glutatión que reduce los hidroperóxidos como el H₂O₂ al oxidar dos moléculas de glutatión y convertirlos en disulfuro de glutatión. (48-51)

El glutatión reducido puede regenerarse después por medio de la reductasa de glutatión. A su vez el NADPH se regenera por la vía pentosa fosfato. Estas vías metabólicas son otro ejemplo de ciclos redox que en este caso sirven para detoxificar y no para aumentar el daño por oxidación. (52)

La importancia de la eliminación del peróxido de hidrógeno por la peroxidasa de glutatión se ilustra en la enfermedad de Keshan, una forma de cardiomiopatía endémica en la provincia de Keshan en china. Existen dos forma de peróxidos de glutatión, 1. una que contiene selenio y que cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno y de los hidroperóxidos lípidos y 2. otra que no contiene selenio y que no puede catalizar la detoxificación del peróxido de hidrógeno. (53)

La enfermedad de Keshan es semejante desde el punto de vista clínico, histológico a la cardiomiopatía mediada por oxidantes causada por dextrorrubicina y puede prevenirse si se agrega selenio a la dieta. (43)

ANTIOXIDANTES NO ENZIMATICOS :

Aunque la mayor parte de los antioxidantes enzimáticos actúan en un medio acuoso (citoplasma), las membranas lipídicas son el principal órgano blanco de los oxidantes. Gran parte de la protección contra la peroxidación de lípidos depende de antioxidantes no enzimáticos. Solo tres "antioxidantes esenciales" o no enzimáticos en el humano pueden "apagar o neutralizar" directamente a los radicales libres. La vitamina E, constituida por la mezcla de cuatro tocoferoles siendo el más importante el alfa tocoferol, es el principal antioxidante liposoluble, se encuentra en el plasma asociado a los lípidos circulantes así como en todas las membranas celulares. En el humano la proporción plasma membrana del eritrocito es de 3:1. La vitamina E protege contra la lipoperoxidación, actuando directamente con varios oxí-radicales incluyendo el radical peroxilo, el triclorometilo CCl_3 (radical producido a partir del tetracloruro de carbono), el hidroxilo OH, así como el anión superóxido O_2^- , a pesar de su corta vida media, el singulete de oxígeno O_2^* también reacciona con el alfa tocoferol. (45)

La vitamina C (ácido ascórbico) que es una molécula hidrosoluble que interacciona prácticamente con los mismos oxí-radicales que la vitamina E, tiene como ventaja adicional el poder regenerar el alfa-tocoferol en su estado activo. (45)

Sin embargo, es importante tener en consideración que la vitamina C en presencia de metales puede facilitar la formación de radicales libres, aunque no existen evidencias de que el efecto auto-oxidante de ella permita la activación de lipoperoxidación. (45)

El beta-caroteno es un pigmento presente en todas las plantas y es, entre las moléculas conocidas en la naturaleza, la que reacciona más eficazmente con el singulete de oxígeno, presentando también función como antioxidante, es el más importante precursor de la vitamina A. Sin embargo, esta última no interacciona con el singulete de oxígeno y prácticamente carece de capacidad de "apagamiento" de radicales libres. (29-45)

ENFOQUE FARMACOLOGICO DE LOS ANTIOXIDANTES :

Los agentes exógenos pueden inhibir el daño tisular mediado por radicales libres a través de mecanismos análogos a los sistemas antioxidantes endógenos.

Estos mecanismos incluyen : la prevención de la formación de radicales derivados de oxígeno , la depuración de radicales libres ya formados y el aumento de las defensas antioxidantes endógenas .(Tabla 2) .(8)

Es probable que los mecanismos más eficaces sean los que prevengan la formación de radicales libres en las etapas iniciales de la cascada.

Un método eficaz de inhibir la formación de superóxido por la oxidasa de xantina es a través de la inhibición convencional de la enzima .

El alopurinol, un análogo estructural de la hipoxantina, inhibe en forma competitiva la producción de urato catalizada por la oxidasa de xantina , causando la formación de oxipurinol. (9,15,27,45)

El oxipurinol forma un complejo con la oxidasa de xantina ,impide la actividad de la enzima y funciona como un inhibidor no competitivo. Por lo tanto , en ocasiones se considera al oxipurinol como la forma "activa " del alopurinol. Sin embargo , no es claro si la administración de oxipurinol tiene alguna ventaja terapéutica sobre el alopurinol. (46)

El ácido fólico y pterin aldehído (un producto fotolítico derivado del ácido fólico) también inhiben a la oxidasa de xantina en forma competitiva , aunque no tiene semejanza estructural con el alopurinol. Estos agentes se fijan al molibdeno del sitio activo de la enzima, de manera que impiden el consumo de oxígeno molecular. Algunos estudio sugieren que estos agentes pueden ser tan potentes como el alopurinol. Otro método para inhibir la actividad de la oxidasa de xantina consiste en la administración de TUNGSTENO en la dieta, casi siempre aunado a una dieta deficiente en molibdeno. (8) Esto tiene por objeto evitar la incorporación del molibdeno a la enzima de síntesis reciente. La apoenzima resultante con tungsteno en lugar de molibdeno , no tiene actividad de oxidasa de xantina. (25)

Hay evidencias de que la lesión mediada por radicales libres puede también ser disminuida si se evita la conversión proteolítica irreversible de la deshidrogenasa de xantina a oxidasa de xantina (conversión d-o) como ocurre rápidamente por ejemplo, en la isquemia intestinal. (44)

La dismutasa de superóxido cataliza la dismutación del anión superóxido hacia peróxido de hidrógeno. Es posible que esta enzima aislada sea ineficaz como antioxidante, en especial in vitro, porque causa un aumento en la producción de H₂O₂ a agua. (32)

Sin embargo, en muchos modelos in vivo, en especial de animales intactos y de sistemas con perfusión sanguínea, la administración aislada de DSD intravascular, bloquea en forma eficaz la lesión tisular mediada por radicales libres. Este hallazgo puede explicarse por la abundancia relativa de peroxidasa de glutatión y catalasa endógena, sobre todo en el eritrocito y estas enzimas eliminan al H₂O₂, molécula de difusión libre pero de menor reactividad.

CATALASA:

La catalasa lleva cabo la reducción del peróxido de hidrógeno a agua.

Esta enzima tiene una vida media de alrededor de 20 minutos in vivo y se degrada principalmente por proteólisis, a menos de que se conjugue con polietilenglicol. Debido a su alto peso molecular, la catalasa muestra ser modificada antes de entrar a las células. La modificación con PEG y la inclusión en liposomas aumentan su vida media en la circulación a 18 y 2.5 horas respectivamente y permiten que la enzima penetra al interior de la célula. (25,45)

DEPURADORES NO ENZIMATICOS :

MANITOL Y ALBUMINA :

Los depuradores no enzimáticos de los radicales libres pueden también disminuir la lesión mediada por radicales libres. El manitol, debido a sus muchos grupos hidroxilo, pueden depurar un radical hidroxilo para formar un radical libre manitol. Este actúa de preferencia con otro radical libre manitol y forman un dímero de manitol, estable y no reactivo en una reacción clásica de fin de cadena que bloquea la cascada oxidativa.

La albúmina puede depurar hidroperóxidos lipídicos por sus grupos sulhidrilos libres, así como por su actividad similar a la peroxidasa. También se ha demostrado que evita la inactivación de la alfa 1 antiproteinasa por el ácido hipocloroso formado por neutrófilos. Sin embargo, la desventaja del manitol y la albúmina es que permanecen en el espacio extracelular, por lo que no son capaces de depurar a los radicales libres que se forman en el interior de la célula. (3)

DIMETILSULFOXIDO Y DIMETILTIOUREA:

El dimetilsulfóxido es un depurador eficaz de radicales hidroxilo, es capaz de atravesar las membranas en forma libre para actuar en los sitios intracelulares de producción de radicales libres.

La dimetiltiourea es también un depurador de radicales hidroxilo de peróxido de hidrógeno y de ácido hipocloroso. Al igual que el dimetilsulfóxido puede atravesar las membranas lipídicas con facilidad. (9)

21 AMINOESTEROIDES :

Los 21 aminoesteroides o lazaroides, representan una nueva clase de esteroides que casi no poseen actividad mineralocorticoide ni glucocorticoide. Se ha demostrado que la U74006F, prototipo de estas sustancias, estabiliza las membranas celulares al inhibir la peroxidación de lípidos catalizada por hierro.

Su efecto se debe a que elimina hidroperóxidos lipídicos y aniones superóxido. También bloquea la liberación de ácido araquidónico y atenúa el aumento en la actividad del factor depresor de miocardio en modelos de isquemia / reperfusión. (9)

QUELANTES DEL HIERRO:

La extrema reactividad del radical hidroxilo hace que su reacción tenga como límite la difusión. Esto significa que reacciona con la primera molécula con la que tenga contacto, por lo tanto para que un depurador de radicales hidroxilo sea eficaz debe existir en concentraciones muy altas para constituir una porción significativa del total de moléculas.

En vista de que los radicales hidroxilo se forman por la reacción de transición de Heber - Weiss, que es catalizada por metales, el bloqueo de ésta reacción al quelar los metales, en especial el hierro, constituye el método más eficaz para prevenir el daño por radicales hidroxilo, sobre todo la peroxidación de lípidos.

La desferroxamina, un agente quelante que se usa en la clínica en caso de intoxicación por hierro, fija en forma intensa el Fe⁺⁺⁺. A diferencia de otros agentes, como el EDTA, que evita la reducción del Fe⁺⁺⁺ por el ascorbato y el anión superóxido, bloqueando de esta

manera la reacción de Heber Weiss. Diversos modelos de isquemia /reperfusión han demostrado que la desferroxamina tiene efecto protector .

También los agentes que tienen actividad de ferroxidasa secuestran hierro de la reacción de FENTON , manteniendolo en la forma Fe^{+++} . Se ha comprobado de la ceruloplasmina, una proteína que contiene cobre, inhibe la formación del ión hidroxilo y la peroxidación de lípidos. Al evitar el ciclo redox del hierro, la ceruloplasmina inhibe la peroxidación de lípidos y en algunos modelos in vitro , su efecto es mayor que el de DSD o la catalasa.Ⓞ

OLTIPRAZ Y EBSELEN :

Una alternativa a la administración de depuradores de radicales libres es la administración de agentes que aumenten las concentraciones intracelulares de antioxidantes endógenos.El oltipraz, una ditioltionia anticarcinogénica que se encuentra en forma natural en la coliflor, aumenta las reservas hepáticas de glutatión. Se ha demostrado que el oltipraz disminuye la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono y el acetaminofén, sustancias cuya toxicidad depende de mecanismos mediados por radicales libres.

El Ebselen es un compuesto selenoorgánico con propiedades anti-inflamatorias. Tiene actividad parecida a la peroxidasa de glutatión para reducir el peróxido de hidrógeno y a los hidroperóxidos lipídicos en presencia de glutatión . Ⓞ

INHIBIDORES DE NEUTROFILOS:

Se han elaborado anticuerpos monoclonales contra el complejo CD11 / CD18 , un complejo glicoproteico de la membrana de los neutrófilos del que depende la adhesividad de éstos a las células endoteliales . Se ha demostrado que estos anticuerpos monoclonales inhiben la quimiotaxis y adhesividad de los neutrófilos.Los antagonistas del receptor del factor activador de plaquetas, también inhiben la adhesividad y extravasación de los neutrófilos y pueden constituir un método muy específico para disminuir el daño mediado por estos leucocitos. El GMP140 es un complejo glicoproteico que se encuentra en las células endoteliales y que no está relacionado con el complejo CD 11/ CD 18 , pero que también participa en la adhesividad de los

neutrófilos a las células endoteliales. Se ha demostrado que la administración de GMP140 bloque la adhesividad de los neutrófilos por inhibición competitiva. (a)

TAB.2 ANTIOXIDANTES EXOGENOS:

TIPO DE AGENTES	AGENTE ESPECIFICO	MEC. DE ACCION
INHIBIDORES DE LA OXIDASA DE XANTINA	ALOPURINOL OXIPURINOL Ac. FOLICO PTERIN ALDEHIDO TUGSTENO	INHIBE LA FORMACION DE SUPEROXIDO POR LA OXIDASA DE XANTINA
INHIBIDORES DE PROTEASAS	INHIBIDOR DE TRIPSINA	BLOQUEA ACT. PROTEOLITICA DE LA OXIDASA DE XANTINA A PARTIR DE DESHIDROGENASA DE XANTINA
INHIBIDRO DE LA OXIDASA DE NAPD.	ADENOSINAINHIBE ANESTESICOS LOCALES	LA FORMACION DE SUPEROXIDO DE NAPDH
DISMUTASA DE SUPEROXIDASA (DSO)	DSO ORIGINAL SUSTITUTOS DE DSO	CATALIZA LA REACCION O ₂ - + 2H -- H ₂ O ₂
CATALASA	CATALASA ORIGINAL PEG CATALASA	CATALIZAN 2H ₂ O ₂ --- 2H ₂ O +O ₂
INHIBIDORES DEL CICLO REDOX	DESFERROXAMINA APOTRAFERRINA CERULOPLASMINA	FIJAN EL Fe ³⁺

B I B L I O G R A F I A :

- 1.- HINDER AR, STEIN HJ . OXYGEN-DERIVE FREE RADICALS. Arch Surg. 1991;126:104-5.
- 2.- SOUTHORN AP. FREE RADICALS IN MEDICINE . I. CHEMICAL NATURE AND BIOLOGIC REACTIONS. Mayo Clin Proc. 1988;63:381-89.
- 3.- REILLY MP, SCHILLER HJ, BULKLEY GB. PHARMACOLOGIC APPROACH TO TISSUE INJURY MEDIATED BY FREE RADICALS AND OTHER REACTIVE OXYGEN METABOLITES. Am J Surg. 1991;161:488-503.
- 4.- MARX JL and cols. OXYGEN FREE RADICALS LINKED TO MANY DISEASES. Science. 1987;235: 529-31.
- 5.- HALIWELL B. REACTIVE OXYGEN SPECIES IN LIVING SYSTEMS: SOURCE, BIOCHEMISTRY AND ROLE IN HUMAN DISEASE. Am J Med. 1991;91: 14S-22S.
- 6.- COCHRANE CH. CELULAR INJURY BY OXIDANTS. Am J Med. 1991;91:23S-30S.
- 7.- SIES H. OXYDATIVE STRESS: FROM BASIC RESEARCH TO CLINICAL APPLICATION. Am J Med. 1991;91: 31S-38S.
- 8.- LENGFELDER E. and cols. CAN ANTI-INFLAMMATORY DRUG ACT AS SCAVENGER OF OXYGEN RADICALS? Agffents and Actions .1984;15:1-2.
- 9.- SOUTHORN AP. FREE RADICALS IN MEDICINE. II. INVOLVEMENT IN HUMAN DISEASE. Mayo Clinic Proc. 1988;63:390-408.
- 10.- CROSS L., HALLIWELL B. and BORISH E. OXIGEN RADICALS AND HUMANA DISEASE. Ann Int Med. 1987;107:526-45.
- 11.- STATER TF. FREE RADICAL IN TISSUE INJURY. Biochem J. 1984;22:1-15
- 12.- HICKS JJ. LOS RADICALES LIBRES EN EL DARD TISULAR. Rev Mex Reumatol. 1991;6:225-30.
- 13.- HICKS JJ. ENZIMAS cap.6. BIOQUIMICA E INMUNOLOGIA. UNAM 1988;222:649-655.
- 14.- COHEN VM and cols. FREE RADICALS IN ISCHEMIA AND REPERFUSION MYOCARDIAL INJURY: IS THIS THE TIME FOR CLINICAL TRIALS? Am Col Physic. 1989;111:918-931.
- 15.- BULKLEY GB cols. FREE RADICAL-MEDIATED REPERFUSION INJURY: A SELECTIVE REVIEW. Br J Cancer 1987;55(suppl.8):66-73.
- 16.- RATYCH RE., BULKLEY GB. FREE-RADICAL-MEDIATED POSTISCHEMIC REPERFUSION INJURY IN THE KINDEY. J Free Radic Biol Med. 1986;2:3-11.
- 17.- FRIDOVICH I. THE BIOLOGY OF OXYGEN RADICALS. Science. 1978;201:875-80.
- 18.- MCCORD JM. OXYGEN -DERIVED FREE RADICALS IN POSTISCHEMIC TISSUE

- INJURY. N Engl J Med. 1985 ; 312:159-63
- 19.- FOX KA.,SAFFITZ JE.,CORR PB. PATHOPHYSIOLOGY OF MYOCARDIAL REPERFUSION. Cardiol Clin 1987;5(1):31-48.
- 20.- WERNS SW., SHEA MJ., LUCCHESI BR. FREE RADICALS AND MYOCARDIAL INJURY. PHARMACOLOGIC IMPLICATIONS. Circulation. 1986;74:1-5.
- 21.- GO LO., MURRY CE., RICHARD VJ., WEISCHEDEL GR., JENNINGS RB., REIMER KA. MYOCARDIAL NEUTROPHIL ACCUMULATION DURING REPERFUSION AFTER REVERSIBLE OR IRREVERSIBLE ISCHEMIC INJURY Am J Physiol.1988;255:H 1188-98.
- 22.- MAZA SR., FRISHMAN WH. THERAPEUTIC OPTIONS TO MINIMIZE FREE RADICAL DAMAGE AND THROMBOGENICITY IN ISQUEMIA/REPERFUSION MYOCARDIUM. Am Heart J.1987;114:1206-15.
- 23.- BURGOS VR.RADICALES LIBRES DE OXIGENO. Lakeside.3-11.
- 24.- TAGAN CM.and cols . OXIDATIVE METABOLISM OF CIRCULATING GRANULOCYTES IN ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. Am J Med 1991;91(supl.3C):72-8.
- 25.- FLAHERTY JT. and cols.MYOCARDIAL INJURY MEDIATED BY OXYGEN FREE RADICALS.Am J Med.1991;91 (supl.3C):79-85.
- 26.- AMBROSIO G. and cols.MYOCARDIAL REPERFUSION INJURY:MECHANISMS AND MANAGEMENT- A REVIEW. Am J Med.1991;91(supl.3C):86S-7.
- 27.- FERRARI R.and cols.OXYGEN FREE RADICALS AND MYOCARDIAL DAMAGE:PROTECTIV ROLE THIOL-CONTAINING AGENTS. Am J Med. 1991;91(supl-3C):95S-105S.
- 28.- BERNIER B., MANNIG AS., HEARSE DJ. REPERFUSION ARRHYTHMIAS: DOSE RELATED PROTECTION BY ANTI-FREE RADICAL INTERVENTIONS. Am J Med 1990;90:56-60.
- 29.- HALLIWEL B. OXIDANTS AND THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: SOME FUNDAMENTAL QUESTIONS.Acta Neurol Scand.1989;126:23-33.
- 30.- SCHOR NF. INACTIVATION OF MAMMALIAN BRAIN GLUTAMINA SYNTHETASE BY OXYGEN RADICALS. Brain Res.1988;456:17-21.
- 31.- WILLMORE LJ.DENDRITIC ALTERA IN RAT ISOCORTEX WITHIN AND IRON INDUCED CHRONIC EPILEPTIC FOCUS. Neurosurgery 1980;7:142-6.
- 32.- ESPINOZA M.and cols. MECHANISMS OF ASPHYIAL BRAIN DAMAGE , AND POSSIBLE PHARMACOLOGIC INTERVENTIONS, IN THE FETUS. Am J Obst Gynecol.1991;164(4):1582-9.
- 33.- STRATT P., CANAVESE C.,DOGLIANI M., MAZZUCO G., MONGA G. THE ROLE OF FREE RADICALS IN THE PROGRESSION OF RENAL DISEASE. Am J Kindey Dis. 1991;5(supl.1):33-7.
- 34.- VENHOUTTE PM.and cols.THE ENDOTHELIUM-MODULATOR OF VASCULAR

- SMOOTH-MUSCLE. *N Engl J Med.* 1988;319:512-3.
- 35.-BOYCE NW ,TIPPING PG.,HOLDSWORT SR. GLOMERULAR MACROPHAGES PRODUCE REACTIVE OXYGEN SPECIES IN EXPERIMENTAL GLOMERULONEPHRITIS. *Kindy Int.* 1989;35:1093-1106.
- 36.- CANAVASE C.and cols.THE CASE FOR OXYGEN FREE RADICALS IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE RENAL FAILURE.*Nephron.*1988;49:9-15.
- 37.-SHAH SV., WALKER PD. EVIDENCE SUGGESTING A ROLE FOR HIDROXYLK RADICAL IN GLYCEROL INDUCED ACUTE RENAL FAILURE. *Am J Physiol.*1988;255:F438-43..
- 38.-MAKOTO I. and GUTH HP.ROLE OF OXYGEN DERIVED FREE RADICALS IN HEMORRAGIC SHOCK-INDUCED GASTRIC LESIONS IN THE RAT . *Gastroenterology* 1985;88:1162-7.
- 39.- THOMAS Y. OXYGEN FREE RADICAL INJURY OF IEC-18 SMALL INTESTINAL EPITHELIAL CELL MONOLAYERS.*Gastroenterology* 1991;100:1533-43.
- 40.- PONS L., DROY MT., BUENO L. ROLE OF FREE RADICALS AND PLATELET-ACTIVATING FACTOR IN THE GENESIS OF INTESTINAL MOTOR DISTURBANCES INDUCED BY ESCHERICHIA COLI ENDOXINS IN RATS.*Gastroenterology* 1991;100:946-53.
- 41.-GRANGER DN.and cols.ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY ROLE OF OXYGEN DERIVED FREE RADICALS .*Acta Physiol Scand* 1986;(Suppl. 548):49.
- 42.- LEEHEY DJ., UCKERMAN MT.,RAHMAN MA. ROLE OF PROSTAGLANDINS AND THROMBOXANE IN THE CONTROL OF RENAL HEMODYNAMIC IN EXPERIMENTAL LIVER CIRRHOSIS. *J Lab Clin Med.* 1989;113(3):309-15.
- 43.- SARR MG. and cols.THE ROLE OF LEUKOCYTES IN THE PRODUCTION OF OXYGEN DERIVED FREE RADICALS IN ACTUE EXPERIMENTAL PANCREATITIS. *Surgery.*1987;101:292-4.
- 44.- RADICALES LIBRES PROVENIENTES DEL OXIGENO:SU INFLUENCIA EN EL ENVEJECIMIENTO Y EL CANCER. *Medical Mag.*1992:44-6.
- 45.- HICKS JJ. LOS RADICALES LIBRES EN EL DADO TISULAR II: MECANISMOS DE DEFENSA. *Rev Mex Reumat* 1992 ;7:59-63.
- 46.- SILVIO DF.and cols.ANTIOXIDANTES ACTIVITY AND OTHER MECHANISMS OF THIOLS INVOLVED IN CHEMOPREVENTION OF MUTATION AND CANCER. *Am J Med.*1992;91(suppl-3C):122S-30S.
- 47.- HEARSE JD. PROSPECTS FOR ANTIOXIDANT THERAPY IN CARDIOVASCULAR MEDICINE. *Am J Med.*1992;91(suppl.3C)118-22.
- 48.- BURTON GW. BETA CAROTENE:and USUAL TYPE OF LIPID ANTIOXIDANT.*Science.*1984;224:569-73.
- 49.- HICKS JJ. PARTICIPACION DE LOS SUPEROXIDO DISMUTASA EN PROCESO FISIOLÓGICO . *Arch Invest Med UNAM.* 1991:121-4.

- 50.- GUICE KS. and cols. FAILURE OF ANTIOXIDANT THERAPY IN ACUTE PANCREATITIS. *Am J Surg.* 1989;157:145-9.
- 51.- HERNANDEZ LA. and cols. ROLE OF NEUTROPHILS IN ISCHEMIA/REPERFUSION-INDUCED MICROVASCULAR INJURY. *Am J Physiol* 1987;253:699-703.