

Estrés oxidativo

Interna Karin Winkler A.

Universidad San Sebastián, Sede Patagonia

28.01.19

Introducción

- * Sistema nervioso central (SNC) y miocardio precisan de mucha energía para el **mantenimiento** de los **potenciales de transmembrana** y, por ello, dependen del **metabolismo aeróbico** que genera energía mucho más eficientemente que el anaeróbico.
- * **SNC es incapaz de acumular reservas energéticas** en forma de sustratos de acción rápida como fosfocreatina o glucógeno, y depende exclusivamente de un aporte continuado de glucosa/oxígeno.
- * Por lo tanto, la **privación de oxígeno y glucosa** conducen a un rápido agotamiento de las reservas energéticas y a la **muerte celular en pocos minutos**.

Metabolismo oxidativo

Metabolismo aeróbico y fosforilación oxidativa

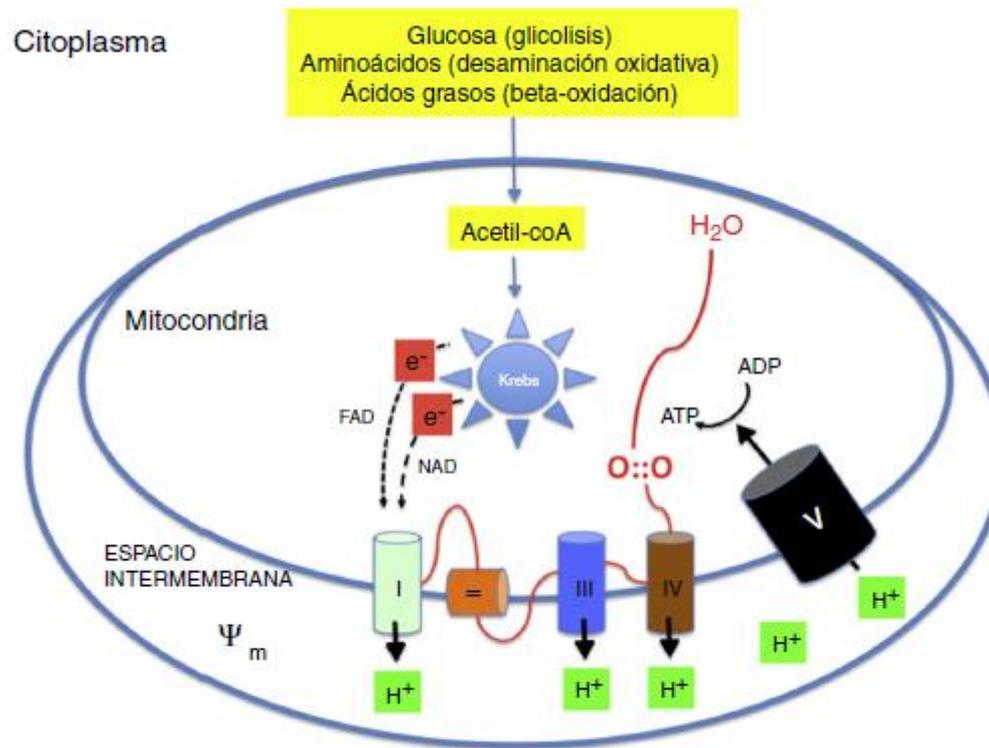


Figura 1 Mecanismo de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Los nutrientes esenciales son transformados metabólicamente en acetil-coA y liberan su energía en forma de electrones de alta energía que son transportados a la cadena respiratoria. La energía se utiliza para generar un potencial de transmembrana que se utiliza en la resíntesis de ATP.

Especies reactivas de oxígeno y radicales libres

- * La reducción del oxígeno se completa con la incorporación de 4 electrones a su orbital más externo.
- * En el modo secuencial el oxígeno es reducido por:
 - * 1 electrón a anión superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$)
 - * 2 electrones a peróxido de hidrógeno (H_2O_2)
 - * 3 electrones a radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$).
- * El anión superóxido, el óxido nítrico **son radicales libres**, es decir, tienen en su orbital más externo un **electrón no apareado**, reaccionando con sustratos próximos para arrebatarse ese electrón que precisan para su estabilidad, y generando así una reacción en cadena que pueden dañar estructuras celulares.

Fuentes de generación de radicales libres

- * En **situaciones de estrés metabólico** (reanimación, infección, nutrición parenteral, etc.) se produce un **incremento en la formación de radicales libres** que puede causar desestructuración de las mitocondrias y bloquear la generación de energía.
- * Los radicales libres provocan alteraciones en proteínas, lípidos, glúcidos, ARN y ADN.

Fisiopatología de la isquemia reperfusión

Generación de radicales libres de oxígeno en la isquemia reoxigenación

- * La **hipoxia/isquemia** ocasiona una depleción de ATP que provoca una **disfunción inicialmente reversible**, pero si se prolonga puede llegar a ser irreversible.
- * Los tejidos llamados oxirreguladores (SNC) son los más sensibles al déficit de oxigenación.
- * La **reperfusión/reoxigenación** después de un período hipóxico-isquémico genera una **amplificación notable del daño inicial**.
- * La gravedad del daño se relaciona directamente con el tiempo y la intensidad de la hipoxia-isquemia así como con la concentración de oxígeno utilizada durante la reoxigenación/reperfusión.

Fisiopatología de la isquemia reperusión

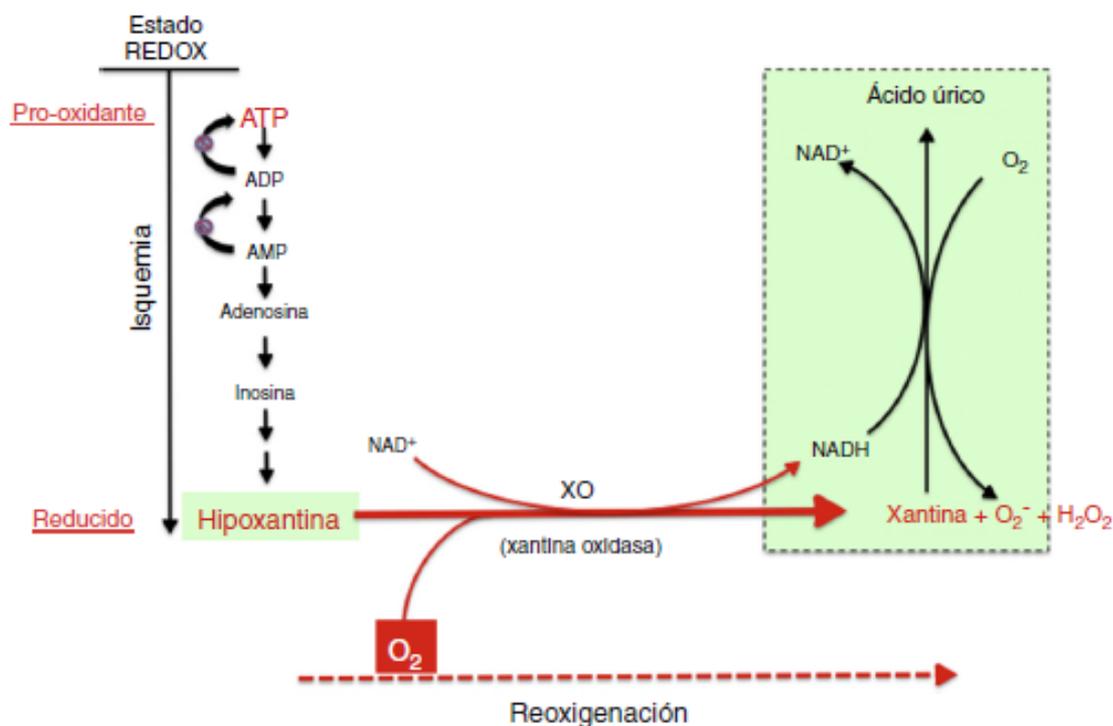


Figura 3 Mecanismo de generación de radicales libres por acción del complejo xantina óxido-reductasa. Durante la hipoxia prolongada se acumulan derivados purínicos del ATP especialmente hipoxantina. En la reoxigenación, la xantina reductasa se transforma en xantina oxidasa, que generará una elevada cantidad de especies reactivas de oxígeno, provocando un estrés oxidativo.

Fuentes de especies reactivas en la isquemia-reoxigenación

- * En condiciones normales los electrones que fluyen a través de la cadena respiratoria son captados casi en su totalidad (98%) por el oxígeno, generándose tan solo un 2% de especies reactivas. Sin embargo, en situaciones de hipoxia la falta de oxígeno provoca un bloqueo de la circulación de electrones y un descenso del potencial transmembrana.
- * Esto **inhibe la actividad ATP-sintasa**, se detiene la producción de ATP, se produce una **lisis mitocondrial y la muerte celular**.
- * Durante la **reoxigenación** se recupera el potencial transmembrana y se reinicia la síntesis de ATP. Sin embargo, la brusca reactivación del flujo de electrones ocasiona la generación excesiva de radicales libres que pueden **amplificar la lesión neuronal inicial por apoptosis**.

Hipotermia

- * La hipotermia produce un **descenso de la actividad metabólica** de tejidos como el SNC con la consiguiente reducción de las necesidades de intercambio iónico y del consumo de ATP.
- * El descenso en el ritmo de la actividad mitocondrial reduce la generación de radicales libres sin pérdida de los potenciales de transmembrana y bloquea la liberación de proteínas apoptogénicas.
- * A pesar de la eficacia contrastada de este tratamiento como estrategia neuroprotectora en EHI moderada y grave, hasta el 45% de los pacientes tratados, especialmente aquellos con EHI grave, presentan pronóstico adverso.

Reanimación posnatal con bajo oxígeno

- * La utilización de **concentraciones bajas de oxígeno** durante la **reanimación** disminuye el estrés oxidativo durante la reoxigenación, la mortalidad y la tendencia a la EHI.
- * El uso del aire ambiente en la reanimación del recién nacido a término ha sido recomendado por la reciente edición del *International Liaison Committee on Resuscitation* 2015.

Alopurinol o bloqueo de la xantina oxidasa

- * El alopurinol es un **inhibidor selectivo de la XO**, de la generación de NO a partir de nitritos, un quelante de hierro libre así como un neutralizador de radicales hidroxilo. Todo ello lo convierte en un candidato apropiado para la neuroprotección.
- * Recomendación actual: Se administrará alopurinol a recién nacidos con sospecha de EHI secundaria a asfixia perinatal en los **primeros 30 min de vida**, y los que se incluyan en hipotermia recibirán una segunda dosis a las 12 h después de la primera.

Bibliografía

- * Nuñez A, et al. Estrés oxidativo en la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica. An Pediatr (Barc). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.00>