

Papel del estrés oxidativo en las enfermedades respiratorias y su monitorización



María Teresa Ramírez-Prieto, Francisco García-Río y José Villamor

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

En el desarrollo de numerosas enfermedades pulmonares, junto con la inflamación y el consiguiente remodelado de las vías aéreas, se genera un desequilibrio entre los agentes oxidantes y antioxidantes, denominado estrés oxidativo. Este fenómeno se ha implicado tanto en la patogenia como en la cronicación del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de apneas obstructivas durante el sueño, las neumopatías intersticiales y la fibrosis quística. Las especies reactivas oxidantes, incluido el anión superóxido (O_2^-), los radicales hidroxilo y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), se sintetizan como respuesta de las células inflamatorias y serán causantes de la oxidación de los ácidos nucleicos, de las proteínas y de los lípidos de membrana, lo que causa daño celular y potencia la inflamación.

Hasta hace poco tiempo era difícil cuantificar la producción de las especies reactivas oxidantes en las vías aéreas. De hecho, ha sido en los últimos años cuando ha resultado posible determinar, de forma indirecta, sus valores en el aire exhalado y en el tejido de pacientes asmáticos. El análisis de aire exhalado es una técnica sencilla, reproducible y no invasiva de gran utilidad en el estudio de gases volátiles y no volátiles generados en distintas entidades. La determinación del óxido nítrico y del monóxido de carbono (CO) exhalados ha demostrado ser un procedimiento de gran utilidad en la valoración del asma.

El óxido nítrico parece estar íntimamente relacionado con la fisiopatología del asma y la EPOC. De hecho, guarda relación con el número de eosinófilos en esputo y con la respuesta al tratamiento esteroideo, sin que haya sido posible encontrar relación con el grado de obstrucción al flujo aéreo ni con la gravedad del proceso. El CO exhalado es otro marcador indirecto de la inflamación, que se encuentra elevado en el asma, la EPOC, la fibrosis quística y las bronquiectasias. Aunque existen numerosos estudios que demuestran su utilidad como marcador de la inflamación y de la respuesta al tratamiento esteroideo, su aplicación clínica tiene limitaciones: no es un marcador específico y exclusivo de estrés oxidativo y sus valores están muy influidos por el humo del tabaco. Por otra parte, la asociación entre el CO exhalado y el volumen espirado durante el primer segundo es incierta y no se ha probado que guarde relación con la mejora de la función pulmonar tras el tratamiento esteroideo, así como con el descenso del flujo espiratorio máximo en las exacerbaciones.

En esta revisión se describen los avances en el conocimiento del estrés oxidativo como factor decisivo en la patogenia de enfermedades pulmonares de gran prevalencia, así como de las técnicas que permiten su análisis y monitorización.

Palabras clave: Estrés oxidativo. Inflamación. Asma. EPOC. SAOS. Neumopatías intersticiales. Fibrosis quística. Bronquiectasias. Distrofia respiratoria aguda. Óxido nítrico exhalado. Monóxido de carbono exhalado. Condensado de gas exhalado.

Role of oxidative stress in respiratory diseases and its monitoring

Together with inflammation and subsequent remodeling of airways, an imbalance between oxidative and anti-oxidative agents is generated during the development of numerous pulmonary diseases. This process seems to be involved in both the pathogenesis and chronicification of asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), SAOS, interstitial lung diseases and cystic fibrosis. Reactive oxygen species including superoxide anion, hydroxyl radicals and hydrogen peroxide (H_2O_2) are synthesised as a response of inflammatory cells and are responsible of the oxidation of nucleic acids, proteins and membrane lipids, leading to cell damage and enhanced inflammation.

Correspondencia: Dra. M.T. Ramírez-Prieto.
Uruguay, 16, 4.º E. 28016 Madrid. España.
Correo electrónico: mrprieto@ya.com

Recibido el 16-11-2005; aceptado para su publicación el 27-1-2006.

Until recently, it was difficult to quantify the airway production of reactive oxidative species (ROS). In fact, it has been only in the last few years when it has been possible to determine indirectly the levels of ROS in expired air and in tissue of asthmatic patients. The analysis of exhaled air is a single, reproducible and non-invasive technique which is useful in the study of volatile and non-volatile gases generated in different conditions. The determination of exhaled nitric oxide and carbon monoxide (CO) has a great usefulness in the assessment of asthma. Nitric oxide seems to be closely related to the physiopathology of asthma and COPD. In fact, it is correlated with the levels of sputum eosinophils and with the response to the treatment with steroids. Yet a correlation with the degree of airflow obstruction and the seriousness of the process has not been found. Exhaled CO is another indirect marker of inflammation and it is increased in asthma, COPD, cystic fibrosis and bronchiectases. Even though numerous studies have shown its usefulness as a marker of inflammation and in the response to corticosteroids, its clinical application has limitations. In particular, it is not a specific and exclusive marker of oxidative stress and its levels are highly influenced by tobacco smoke. On the other hand, the association between exhaled CO and FEV1 is not clear and no relationship has been proved so far with the improvement of pulmonary function after steroid therapy and with the decrease of maximum expiratory flow at relapses. In this Review, we describe the advances in the knowledge of oxidative stress as a decisive factor in the pathogenesis of prevalent pulmonary diseases, as well as the methods allowing its analysis and monitoring.

Key words: Oxidative stress. Inflammation. Asthma. COPD. SAOS. Interstitial lung diseases. Cystic fibrosis. Bronchiectases. Acute respiratory distress. Exhaled nitric oxide. Exhaled carbon monoxide. Exhaled gas condensate.

Las especies reactivas oxidantes (ERO) se sintetizan de forma constante durante el metabolismo celular en las mitocondrias y microsomas con la participación de ciertas enzimas (xantinaoxidasa, monooxigenasa P-450, ciclooxigenasa, monoaminoxidasa)^{1,2}. Son bioproductos del metabolismo con un alto potencial para causar daño en las estructuras lipídicas, proteínas y ácido desoxirribonucleico (ADN)³. El estrés oxidativo se ha implicado en numerosos procesos, tales como la aterosclerosis, neoplasias de diversa naturaleza, procesos neurodegenerativos, enfermedades de las vías aéreas y el propio envejecimiento^{4,5}. De todas formas, la relación entre el estrés oxidativo y el desarrollo de estas enfermedades o de procesos biológicos normales (como el envejecimiento) no está del todo clara. De igual manera, tampoco se ha resuelto totalmente la aparente contradicción de que las ERO actúen como reguladoras de la actividad celular al tiempo que se comportan como bioproductos tóxicos.

A lo largo de los últimos años se han acumulado evidencias que también permiten otorgar a las ERO cierto grado de protagonismo en el desarrollo de diversas enfermedades respiratorias. En los procesos inflamatorios de las vías aéreas se observa frecuentemente una respuesta inmunoinflamatoria caracterizada por la activación de células epiteliales y macrófagos, así como por el reclutamiento y activación de neutrófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos⁶. Las células desplazadas al espacio aéreo tendrán la capacidad de generar ERO en respuesta a diversos estímulos, incluidas las citocinas. La activación de células fagocitarias, como los macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, da lugar a la liberación de aniones superóxido, que rápidamente, por la acción de la superóxido dis-

TABLA 1

Efectos de las especies reactivas de oxígeno sobre las células epiteliales y los tejidos

- Contractilidad muscular directa
- Incremento de la respuesta contráctil a:
 - Acetilcolina o metacolina
 - Histamina
 - 5-hidroxitriptamina
 - Bradicinina
 - Sustancia P
- Atenuación del número y de la potencia de los receptores betaadrenérgicos
- Proliferación de los miocitos
- Aumento de la permeabilidad vascular
- Aumento de la secreción de moco
- Disminución de la función ciliar del epitelio
- Daño epitelial celular
- Alteración de la adhesión celular
- Quimiotaxis de las células inflamatorias
- Alteración de los mediadores inflamatorios

Modificada de Henricks y Nijkamp².

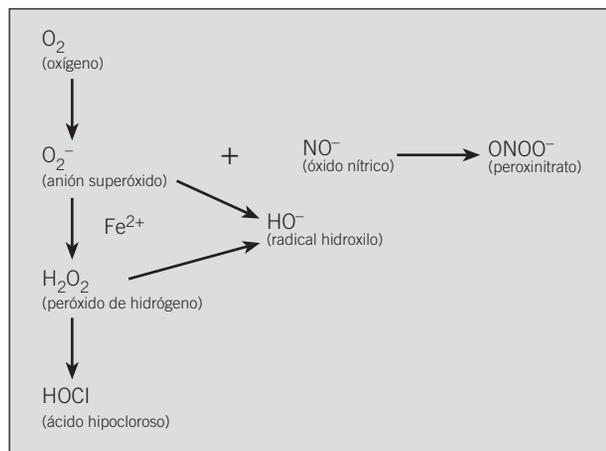


Fig. 1. Formación y posible interacción entre las especies reactivas oxidantes. (Modificada de Brunori y Rotilio¹².)

mutasa, se transforman en peróxido de hidrógeno (H₂O₂) gracias a la participación de la superóxido dismutasa^{7,8}. Las ERO y los radicales libres de nitrógeno se sintetizan de forma endógena a partir de la respiración mitocondrial⁹, la activación de los sistemas de la hidrofosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) y de la xantina/xantinaoxidasa.

Las mieloperoxidasas y las peroxidasas sintetizadas por los eosinófilos interaccionan con los nitritos (NO₂) y el H₂O₂ e inducen la formación de especies reactivas del nitrógeno, de la misma manera que las células epiteliales de origen pulmonar pueden sintetizar distintas ERO¹⁰. Éstas y los radicales libres de nitrógeno interaccionan con aminoácidos del tipo metionina, tirosina y cisteína, y entonces dan lugar a proteínas con gran capacidad inflamatoria en el tejido pulmonar¹¹. La inhalación de humo de tabaco, polucionantes, o gases oxidantes (ozono, NO₂, o SO₂) genera una lesión directa del parénquima pulmonar, así como la activación de mecanismos inflamatorios¹². De hecho, el humo del tabaco es una compleja mezcla de 4.700 compuestos químicos, incluidos oxidantes en altas concentraciones (10⁴ radicales oxidantes/calada)¹⁰. La síntesis de las ERO en las vías aéreas pue-

de verse favorecida por la inhalación de estos irritantes, situación que inducirá la liberación de agentes antioxidantes de origen endógeno como protección frente a aquéllos¹². Las ERO incluyen una amplia variedad de radicales libres de oxígeno, siendo la reducción univalente del oxígeno a superóxido el primer paso para su formación (fig. 1). Este compuesto puede, bien de forma espontánea o bien tras la acción de la enzima dismutasa, convertirse en peróxido. Ante la presencia de hierro u otra forma de ion metálico, el anión superóxido y el H₂O₂ reaccionarán hacia formas hidroxilo más potentes y tóxicas. El ion superóxido puede además reaccionar con el óxido nítrico induciendo la formación de peroxinitrito¹¹ (fig. 2).

Efecto de las especies reactivas oxidantes sobre las vías aéreas

Diversos investigadores^{5,13-15} han demostrado que las ERO tienen múltiples efectos sobre las vías aéreas (tabla 1). La mayoría de los estudios, tanto *in vivo* como *in vitro*, se han llevado a cabo en animales, y las investigaciones en humanos todavía escasas y limitadas al epitelio y a las células inflamatorias.

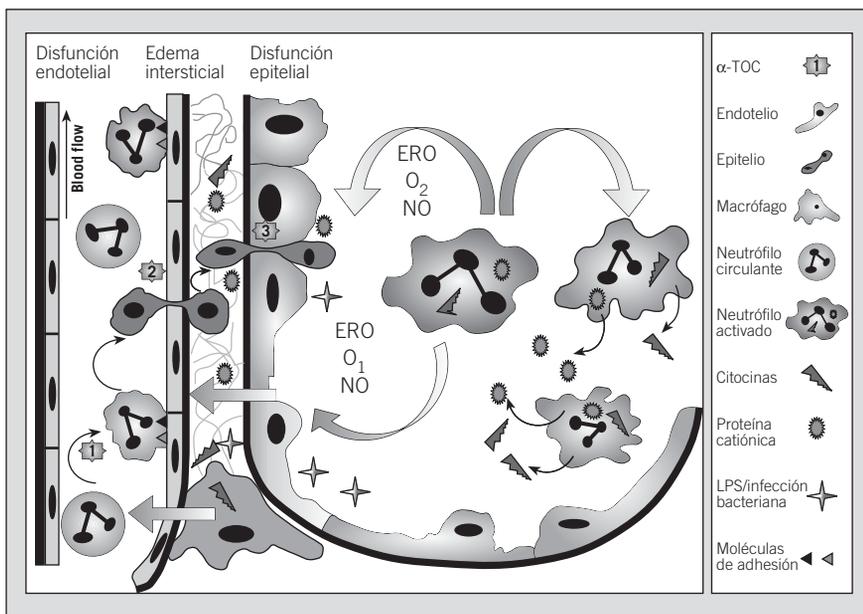


Fig. 2. Mecanismos de la lesión pulmonar en la inflamación pulmonar. ERO: especies reactivas oxidantes; O₂: oxígeno; NO: óxido nítrico. α-TOC: alfatocoferol; LPS: lipopolisacáridos. (Modificada de Chow et al⁵.)

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3802387>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3802387>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)