

Estrés oxidativo y falla cardíaca

Efraín Alonso Gómez · Bogotá

Introducción

Existe un reconocimiento creciente del papel del estrés oxidativo mediado por especies de oxígeno reactivo (EOR), como radicales libres de oxígeno, que desempeña un importante papel en la patogénesis de la falla cardíaca (1).

Mecanismos celulares y moleculares de falla cardíaca implicados en la remodelación miocárdica

Entre los mecanismos implicados en la remodelación miocárdica desempeñan un papel fundamental los que participan en el incremento de la masa miocárdica, de la matriz extracelular y en la apoptosis (2).

Los estímulos más importantes implicados en la iniciación de la remodelación miocárdica son estímulos mecánicos primariamente, sobrecarga sistólica y aumento de la resistencia periférica entre otras, y mecanismos claramente asociados al estímulo neurohumoral del sistema nervioso autónomo, a través de la norepinefrina y el estímulo a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Figura 1).

Estos estímulos descritos siempre tienen un mediador en el ámbito celular; entre los más implicados están la angiotensina II, la endotelina, las citoquinas inflamatorias, las especies de oxígeno reactivo (EOR), el óxido nítrico, las moléculas de adhesión y las integrinas (Figura 2).

Disfunción endotelial en la patogénesis de la falla cardíaca

La patogénesis de la falla cardíaca está determinada por una respuesta vascular y ventricular a una injuria miocárdica

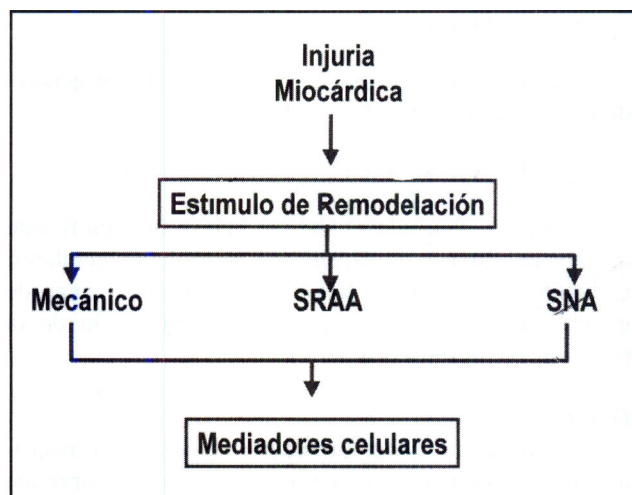


Figura 1. Medidores de la remodelación miocárdica.

de cualquier etiología. El endotelio realiza un importante papel en la modulación de la progresión de la remodelación vascular y miocárdica; esta disfunción endotelial parece estar caracterizada por disminución de la síntesis endotelial de óxido nítrico y aumento en la producción de endotelina-1. Aunque no está claramente definida, esta disfunción podría estar relacionada con un incremento en el estrés oxidativo, activación neuro-humoral y de citoquinas (Figura 3).

Radicales libres de oxígeno

Los radicales libres de oxígeno son producidos por la reducción de oxígeno durante muchas reacciones celulares y han sido implicados en la patogénesis de una gran variedad de enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares, y actualmente son objeto de investigación en la falla cardíaca crónica.

Los radicales libres han sido asociados con aterosclerosis coronaria (3), isquemia e injuria de reperfusión (*stunning = aturdimiento) (4, 5).

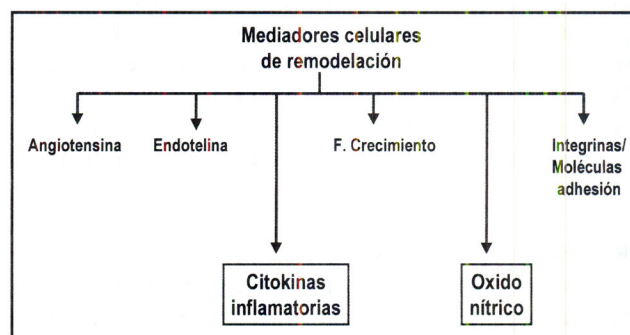


Figura 2. Medidores celulares de la remodelación.

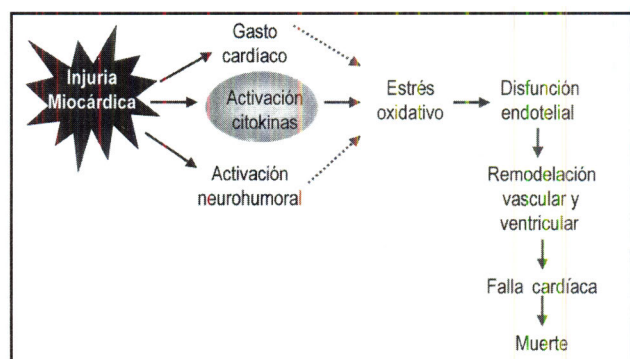


Figura 3. Disfunción endotelial y lesión miocárdica.

Dr. Efraín Alonso Gómez López: Jefe Falla Cardíaca y Trasplantes, Clínica Shaio, Bogotá, D.C.

Adicionalmente los radicales libres de oxígeno son importantes y esenciales en muchos procesos biológicos normales. Pero también pueden ser destructivos si su producción y eliminación no son estrechamente controladas por ciertos procesos orgánicos.

El estrés oxidativo podría entonces definirse como el imbalance entre la producción de radicales libres y los mecanismos protectores normales que los remueven (6).

Generación de radicales libres

Los radicales libres son producidos por la actividad de una gran variedad de oxidasas durante muchos procesos celulares normales. Se caracterizan por tener uno o más electrones no apareados los cuales hacen a estas moléculas más reactivas que las correspondientes no radicales (7). Los radicales libres de oxígeno difieren en cuanto a su origen, efecto y reactividad química. Cuando dos radicales libres reaccionan, forman un *no radical* por la unión de sus electrones no apareados. La reacción de un radical libre con un no radical puede generar una reacción en cadena que generará nuevos radicales libres (7).

Dado que la mayoría de las moléculas en organismos vivientes son no radicales y son por tanto estables, la reacción en cadena de radicales durante procesos metabólicos puede ocurrir por exposición a radiación o incluso polución o cigarrillo (7). Los radicales libres pueden ser generados por disfunción del sistema de transporte mitocondrial de electrones, la reacción de la xantina oxidasa, la activación de neutrófilos, el metabolismo del ácido araquidónico y la autooxidación de las catecolaminas.

Existe un sinnúmero de especies de oxígeno reactivo (Tabla 1)

Radicales superoxide (O₂^o)

El radical superóxido es una forma reducida de oxígeno, producida por las células fagocíticas con el fin de inactivar

virus y bacterias, y también es producido por leucocitos, fibroblastos y células del endotelio vascular.

Este radical es un importante transmisor de señales intracelulares las cuales participan en mecanismos de defensa por fagocitos activados (7).

La liberación excesiva de radicales superóxido ha sido implicada en la aterosclerosis (8) y como factor importante en el desarrollo de hipertensión arterial (9).

Peróxido de hidrógeno (H₂O₂)

Como miembro no radical de la familia de especies reactivas de oxígeno, no tiene un electrón no apareado pero es generado a partir de un compuesto radical, por ejemplo el Q₂^o (superóxido).

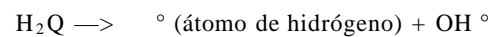
El peróxido de hidrógeno es también formado por algunas oxidasas como la ácido aminooxidasa, la xantina oxidasa y la NADPH oxidasa (Figura 4).

Algunas de las funciones del peróxido de hidrógeno incluyen la regulación de genes especialmente los controlados por el factor nuclear kappa (NF-kB) (7). También influye en la inducción de sobrecarga de calcio intracelular en los cardiomiocitos para la presentación de disfunción cardíaca (10).

Radicales hidroxilo (OH^o)

Es considerada como de las especies más reactivas y de menor vida media.

Este radical es generado por ionización de la molécula de agua por radiación.

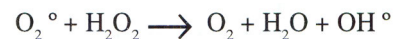


El radical hidroxilo también puede ser generado por dos reacciones biológicas mayores:

a) La reacción de Fenton: en esta el H₂Q₂ se descompone por aceptación de un electrón de la forma reducida de un ion metal:



b) La reacción de Haber-Weiss: aquí el OH^o es generado por la interacción de Q₂^o y H₂Q₂:



Cuando es generado el OH, se induce un significativo daño en la célula, especialmente en las proteínas celulares, carbohidratos, lípidos y DNA, siendo además capaz de generar una reacción en cadena por iniciación de la peroxidación lipídica (Figura 4).

Oxido nítrico (ON)

El óxido nítrico es un importante vasodilatador, neurotransmisor, es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina por las células del endotelio vascular, los fagocitos y ciertas células del cerebro.

Tabla 1. Especies de oxígeno reactivo.

Radicales libres:	
O ₂ ^o	= Anion superóxido
OH ^o	= Radical hidroxilo
ROO ^o	= Peroxil lipídico
RO ^o	= Alkoxy
RS ^o	= Thiyl
ON ^o	= Oxido nítrico
NO ₂ ^o	= Dióxido de nitrógeno
ONOO	= Peroxinitrito
CCL ₃ ^o	= Triclorometil
No - radicales:	
H ₂ O ₂	= Peróxido de hidrógeno
HOCL	= Acido hipocloroso
ONOO	= Peroxinitrito
O ₂	= Oxígeno

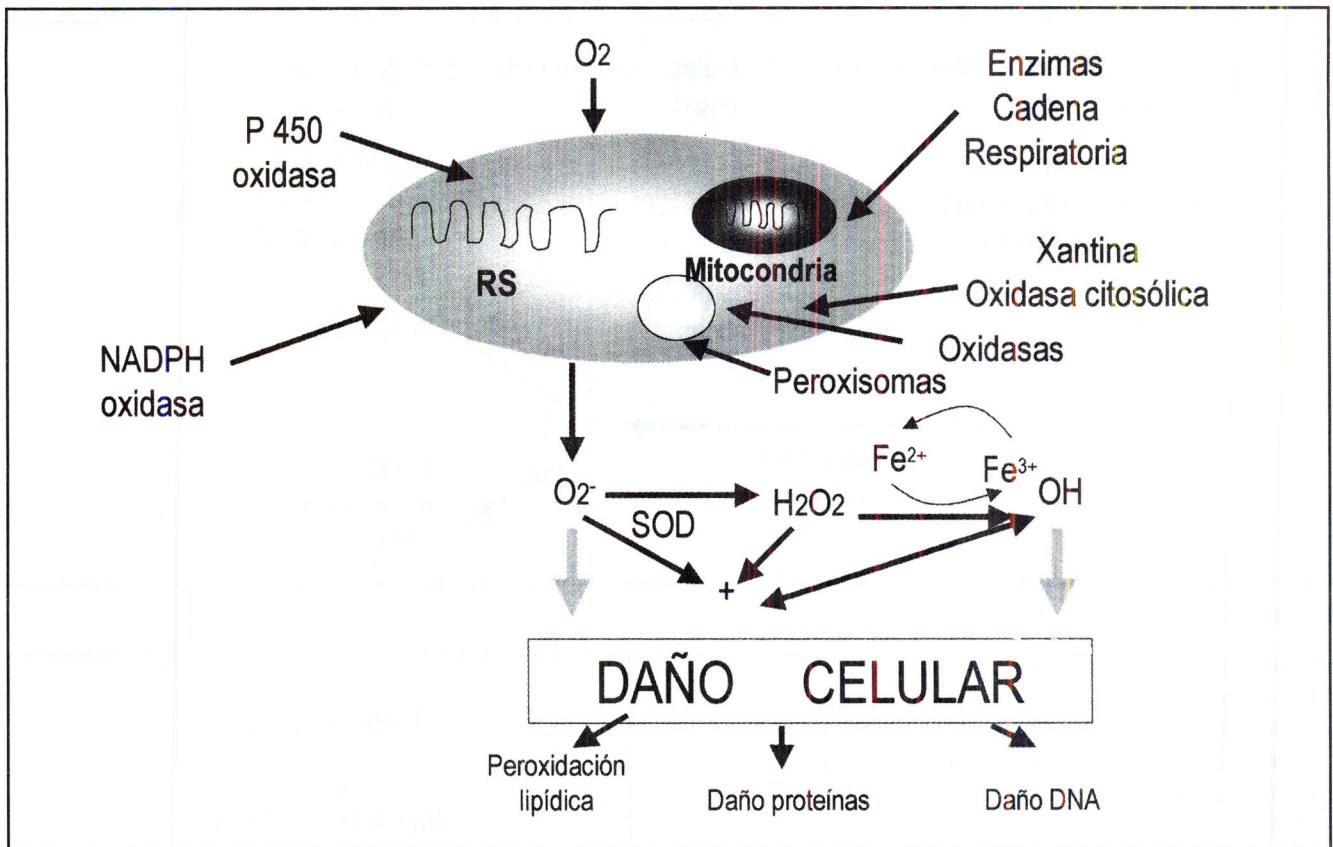


Figura 4. Daño celular mediado por radicales libres.

Por otro lado cuando el ON reacciona con moléculas de oxígeno, se produce el dióxido de nitrógeno (NO_2), y esto inicia la peroxidación lipídica.

El óxido nítrico es también tóxico si reacciona con aniones superóxido (O_2^\ominus) para generar peroxinitrito, una reacción que ha sido implicada en la vasoconstricción de las células del músculo liso vascular, así como también en el proceso aterosclerótico (8, 9, 11, 12).

Papel del hierro, el cobre y el selenio en la formación de especies de radicales libres

El hierro y el cobre son considerados los más comunes iones metálicos que catalizan la formación de especies de radicales libres de oxígeno vía la reacción de Fenton y Haber-Weiss descritas anteriormente (Figura 4).

En el suero estos iones metálicos están unidos a proteínas tales como la transferrina, la ferritina y la ceruloplasmina, las cuales han demostrado una capacidad antioxidante 50 veces mayor que la vitamina presente en el suero (7).

El selenio es otro ion metálico con propiedades antioxidantes, el cual es abundante en el núcleo, el citosol, la mitocondria y los microsomas.

A este ion se le conocen propiedades anticarcinogénicas posiblemente debido a su interferencia con la interacción entre los radicales libres de oxígeno y el ADN (13).

La importancia del selenio puede ser también observada por la óptima actividad de la glutatión peroxidasa dependiente del selenio, una importante enzima antioxidante celular (7).

Mecanismos de defensa protectores contra los radicales libres

Existen tres mecanismos de defensa antioxidante contra la acción deletérea de los radicales libres (Figura 5).

1. Bloqueo de la iniciación de la formación de radicales libres.
2. Interrupción de la progresión de la reacción en cadena de la formación de radicales libres.
3. Inactivación y limpieza de radicales libres.

En la Figura 5 los ligadores de iones metálicos convierten a los metales en *no disponibles* para las reacciones de radicales dependientes de metales. La transferrina une el Fe^{+++} (forma férrica) y la ceruloplasmina no solamente se une al cobre sino que también convierte el hierro de la forma Fe^{++} (ferrosa) a la forma Fe^{+++} (férrica) y en este estado en forma férrica no puede entrar a la reacción de Fenton para generar radicales libres.

La haptoglobina absorbe la hemoglobina libre y así la protege de una adicional degradación que traería mayor liberación de hierro libre (6).

Los antioxidantes solubles en membranas lipídicas, popularmente conocidos como vitaminas antioxidantes, o

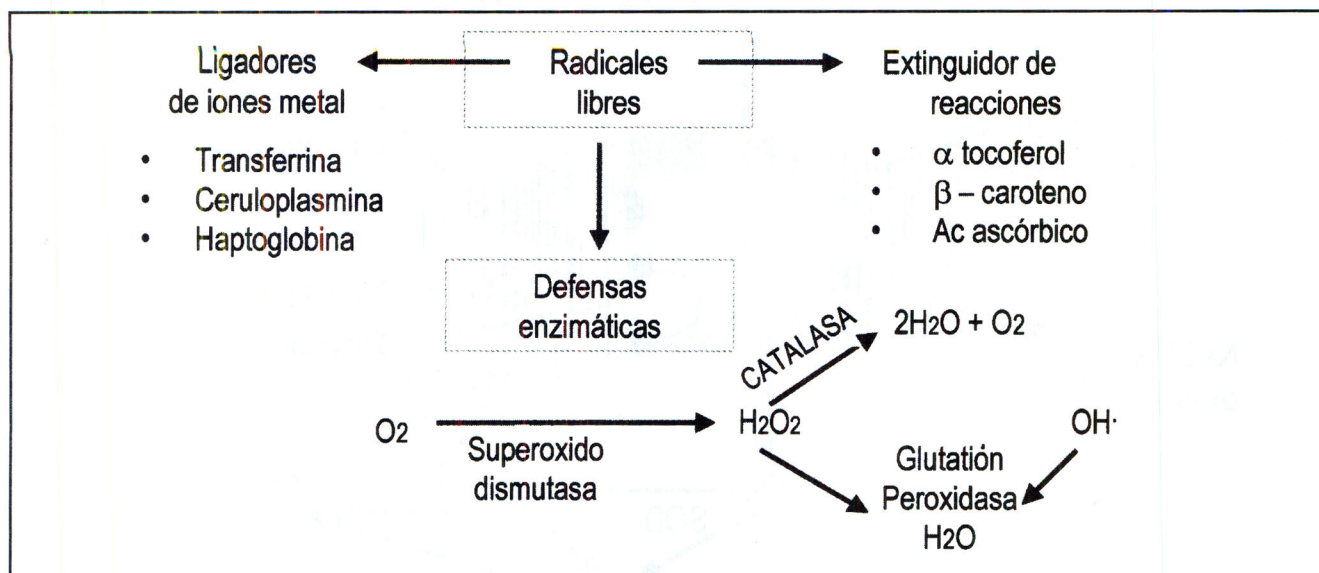


Figura 5. Mecanismos antioxidantes.

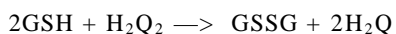
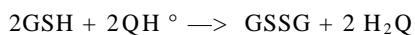
rompedoras de cadena, se sitúan dentro de la membrana y limpian los radicales libres rompiendo así la reacción en cadena que está atacando la membrana a la cual están unidas.

Las más estudiadas son: la vitamina (alfa tocoferol), la vitamina A (beta caroteno) y la vitamina C (ácido ascórbico).

Defensas enzimáticas intracelulares (Figura 5). La superóxido dismutasa es la enzima antioxidante intracelular más importante y convierte el superóxido en peróxido de hidrógeno rápidamente y específicamente.

La catalasa localizada en el peroxisoma de la mayoría de las células descompone el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno.

Otro sistema de defensa enzimático intracelular es la glutación peroxidasa, una proteína que contiene selenio, que cataliza la reacción de reducción del glutatión (GSH) para liberar hidrógeno de los radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno formando agua.



El mantenimiento de un adecuado nivel de glutatión reducido (GSH) es esencial. Este es el papel de la NADPH dependiente de la glutatión reductasa (6).

Blancos moleculares de los radicales libres

Los blancos moleculares de los radicales libres son (Figura 6):

1. Membranas lipídicas.
2. Proteínas celulares.
3. ADN.

Los radicales libres reaccionan con los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana celular para formar radicales

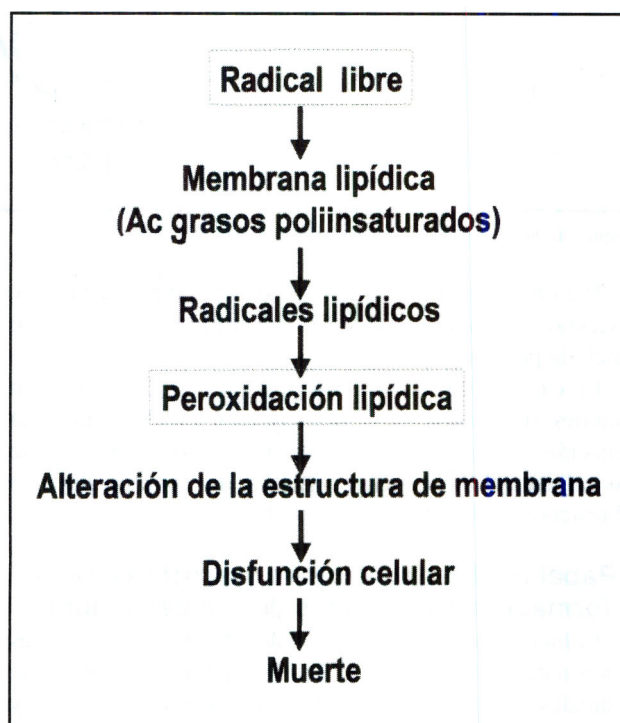


Figura 6. Blancos moleculares de los radicales libres.

lipídicos, los cuales reaccionan luego con oxígeno para formar un radical peroxilo, una especie reactiva capaz de sustraer hidrógeno de cadenas de ácidos grasos adyacentes generando así una reacción en cadena de la peroxidación lipídica.

Esta peroxidación lipídica es una serie compleja de reacciones que resultan en múltiples productos de degradación (alcalanes por ejemplo: elmalonaldehído; alcanes, por ejemplo: el pentane y el etane) y radicales

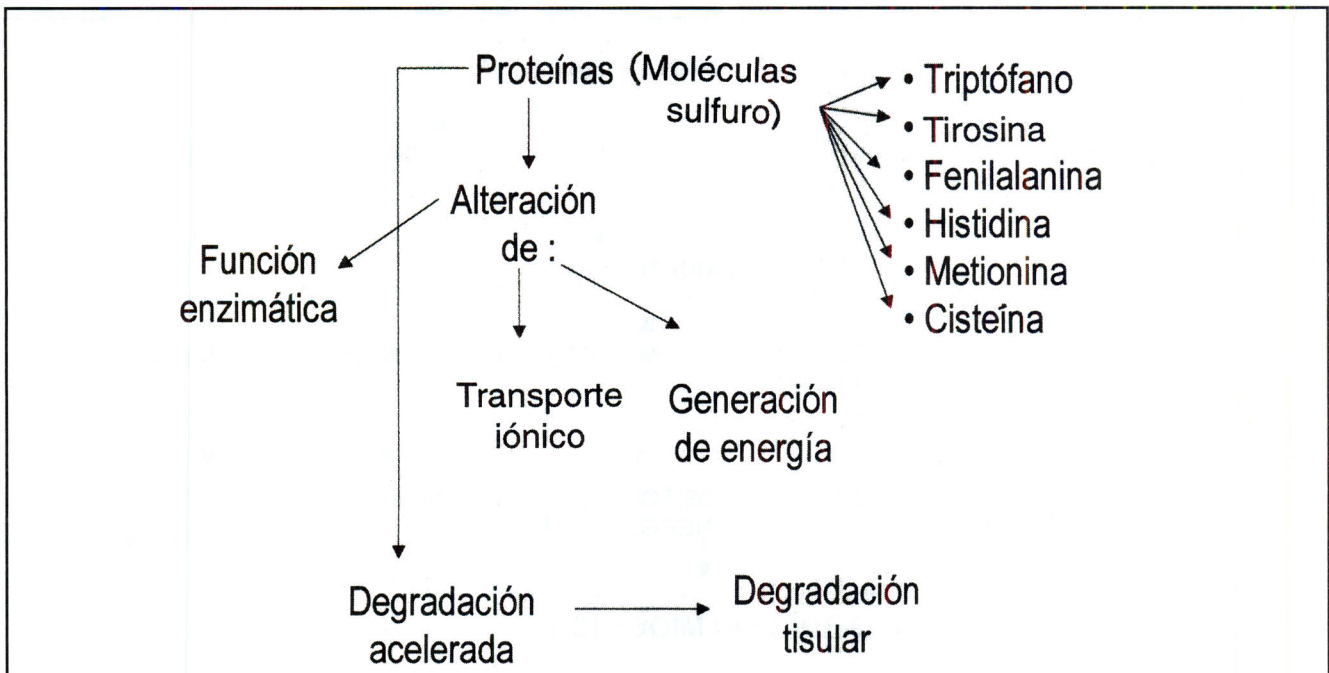


Figura 7. Las moléculas que contienen azufre son particularmente susceptibles a la acción de los radicales libres.

peroxil que pueden reiniciar una nueva ronda de peroxidación lipídica.

La bicapa fosfolipídica de la membrana celular, la cual tiene abundantes ácidos grasos poliinsaturados, es altamente vulnerable al daño mediado por radicales libres. Todo esto lleva a una alteración de la estructura de la membrana y de su función, alterándose la fluidez de la membrana y su permeabilidad, generando disfunción celular y posteriormente la muerte celular (Figura 6).

En cuanto a las proteínas celulares, éstas son un blanco molecular de los radicales libres. Las moléculas que contienen azufre son particularmente reactivas a los radicales libres y es por esto que proteínas que contienen triptófano, tiroxina, fenilalanina, histidina, metionina y cisteína, son altamente susceptibles al daño por radicales libres. Así, la naturaleza del daño mediado por radicales libres depende de la composición de los aminoácidos de las proteínas, llevando a resultados devastadores en la función enzimática, el transporte iónico, la generación de energía y una vez dañadas estas proteínas se cae en una hidrólisis acelerada, llevando a la destrucción o la degradación tisular (Figura 7).

A nivel del ADN, los radicales hidroxilo median el daño asociado con el estrés oxidativo (6); estos radicales modifican las bases moleculares y la deoxirribosa, e inducen ruptura del ADN. Esto lleva a un trastorno metabólico o a una muerte celular (Figura 8).

En síntesis el estrés oxidativo, como se denominó anteriormente, resulta como consecuencia de un incremento en la formación de especies de oxígeno reactivo, disminución de la reserva antioxidante o ambos mecanismos (Figura 9).

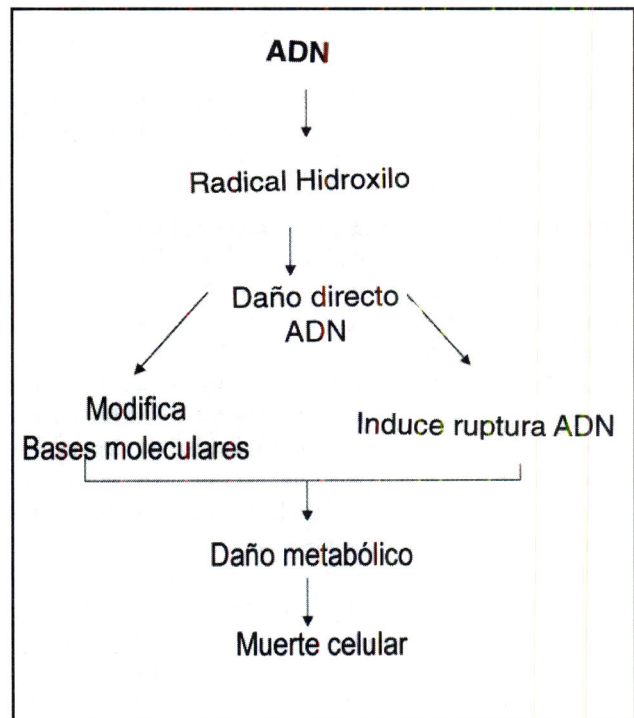


Figura 8. Acción de los radicales hidroxilo sobre el ADN.

Papel de los radicales libres en la enfermedad cardiovascular

Aunque el estrés oxidativo ocurre en diferentes tipos de enfermedad cardiovascular, la relación causa-efecto no ha sido claramente delimitada.

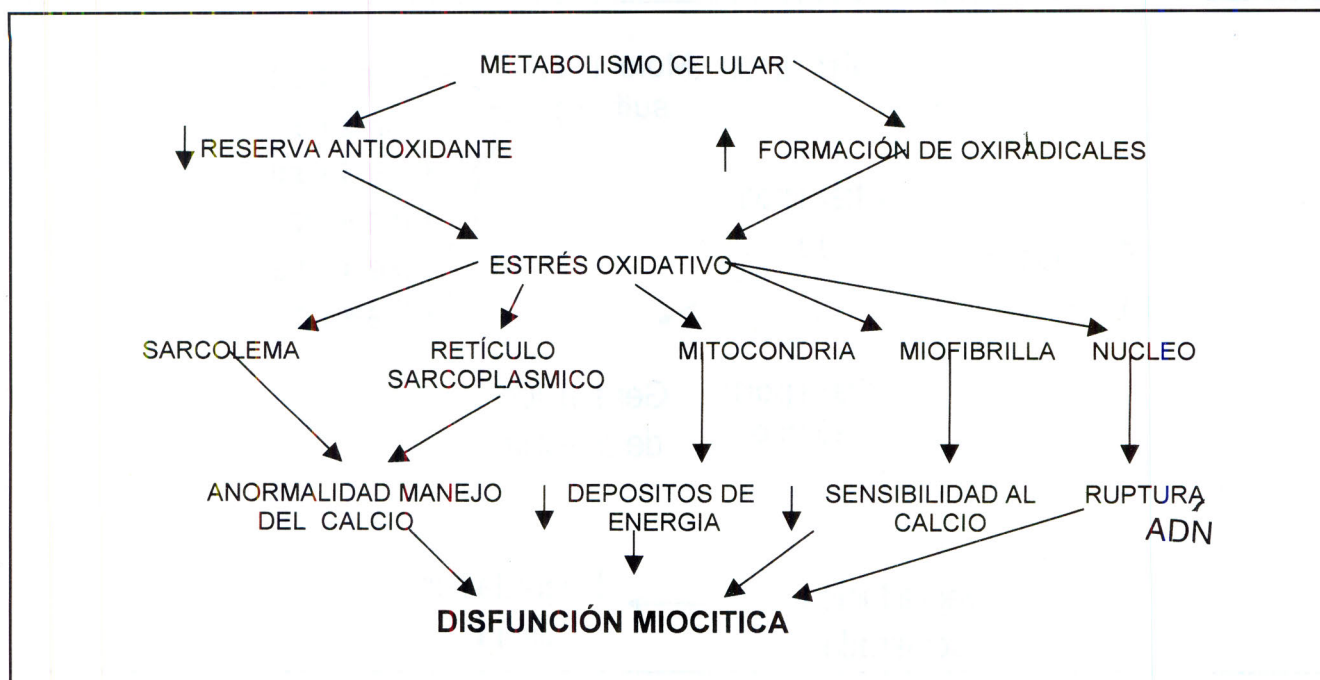


Figura 9. El estrés oxidativo resulta de un incremento en la formación de radicales libres o una disminución de los mecanismos antioxidantes.

La producción incrementada de especies reactivas de oxígeno, bajo varias condiciones de procesos inflamatorios, está aún pobremente entendida.

El estímulo para muchas de las alteraciones generadas por la sobreproducción de radicales libres podría variar de una enfermedad a otra (7) (Figura 10).

Cardiomiopatía inducida por catecolaminas

La cardiomiopatía inducida por catecolaminas es de origen multifactorial, involucra sobrecarga de calcio intracelular y el efecto de los productos finales de la autooxidación de las catecolaminas (14).

Los defectos inducidos están representados por daño en el metabolismo cardíaco, hipertrofia miocítica, fibrosis, edema mitocondrial y productos de autooxidación de catecolaminas como el adrenocromo; actúan en conjunto con las catecolaminas y son factores críticos en la inducción de cardiomiopatía (15) y en iniciar la necrosis miocárdica. Estos efectos podrían ser mediados a través de la generación de radicales libres y su interacción con los grupos sulfhidrilo (16).

Hay suficiente evidencia acerca del papel de la activación del sistema simpático en el estrés oxidativo.

El tratamiento con vitamina C reduce la incidencia de arritmias cardíacas inducidas por catecolaminas (15).

El mecanismo por el cual el sistema nervioso autónomo podría inducir estrés oxidativo parece ser la autooxidación de las catecolaminas.

Cardiomiopatía diabética

Se ha sugerido que el estrés oxidativo está implicado en la patogénesis de la cardiomiopatía diabética (17). En ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, la disfunción

cardíaca estuvo acompañada por un incremento del estrés oxidativo, reflejado por una disminución de la actividad miocárdica de la superóxido dismutasa y de la glutatión peroxidasa.

El tratamiento de estos animales diabéticos con probucol un hipolipemiente con propiedades antioxidantes, o con vitamina E, mejoró la función cardíaca, redujo el estrés oxidativo y aumentó la acción de la insulina (17).

Cardiomiopatía inducida por adriamicina

La adriamicina (doxorubicina) es un antibiótico antitumoral, que ha sido implicado en el desarrollo de cardiomiopatía y la falla cardíaca congestiva (18) causada por el estrés oxidativo. Hay evidencia de un incremento en la producción de radicales libres, peroxidación lipídica y disminución de los niveles de actividad de la glutatión peroxidasa (19).

Entre los efectos tóxicos de la adriamicina están la inducción de lesiones del ADN dependientes de radicales libres. Esta sustancia podría ser la responsable de la alteración de la síntesis de proteínas esenciales en la fase tardía de la cardiomiopatía, apoptosis y necrosis (20).

El probucol protege al corazón contra la cardiomiopatía inducida por adriamicina mejorando la función cardíaca y los mecanismos de defensa antioxidante sin una interferencia con las propiedades antitumorales de la adriamicina (21). Se ha observado algún efecto protector con la vitamina C y con la melatonina en ratas.

Hipertrofia y falla cardíaca

La hipertrofia inducida por sobrecarga de presión protege contra los efectos deletéreos de la generación de radica-

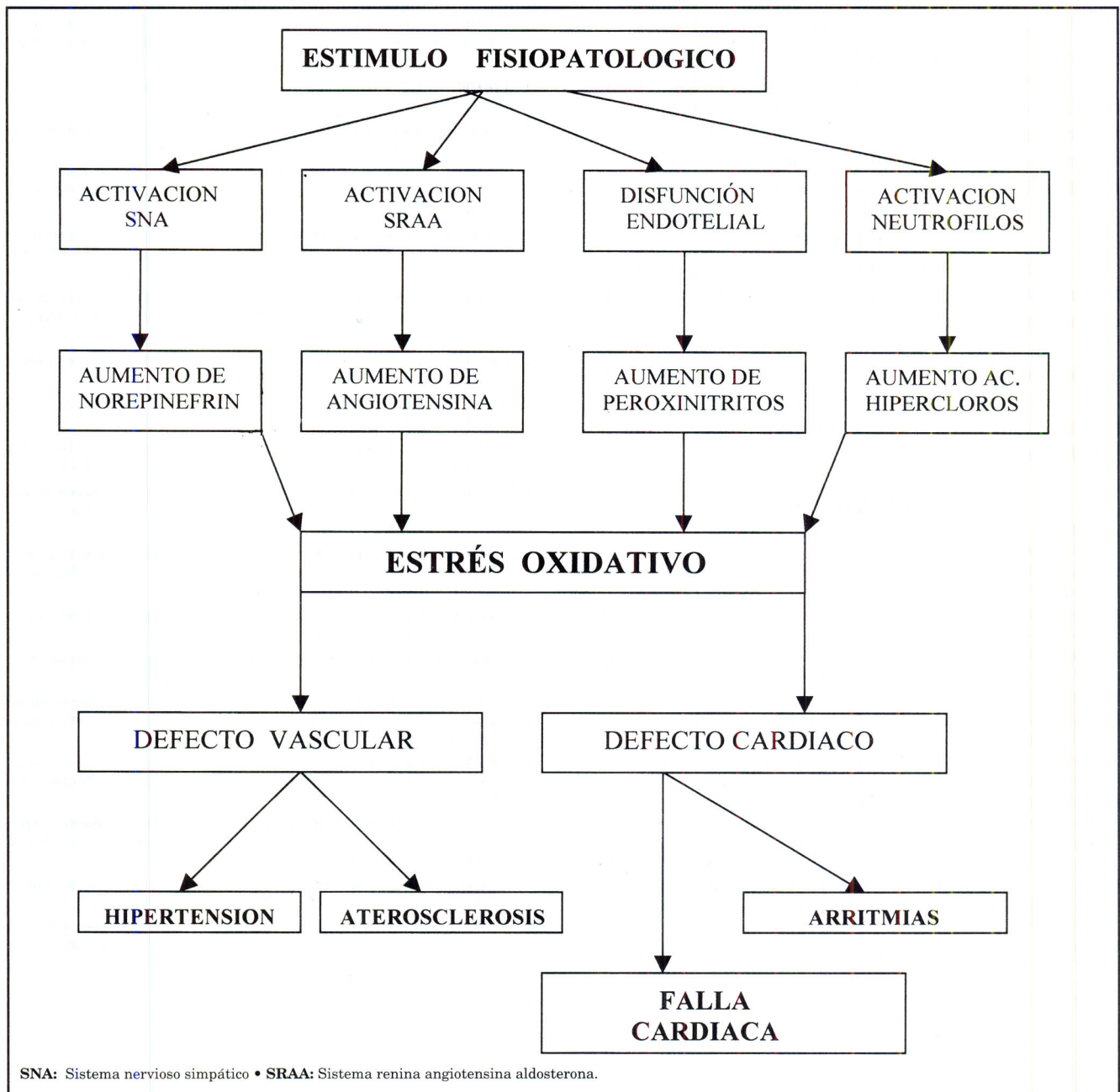


Figura 10. Papel del sistema extracardíaco y extravascular en la génesis del estrés oxidativo y el desarrollo de anomalías cardiovasculares.

les libres durante la hipoxia-reoxigenación en corazones de ratas (22). Estos estudios sugieren que los corazones hipertrofiados son capaces de manejar el estrés oxidativo posiblemente debido a una regulación aumentada de las reservas antioxidantes endógenas (23). Durante la fase de transición de la hipertrofia a la falla cardíaca, fue evidente el efecto del tratamiento con vitamina (24). A pesar de estos datos no se observaron efectos en el estudio HOPE en pacientes de alto riesgo cardiovascular tratados con 400 UI de vitamina (25); hay que considerar que en este estudio no se usó ningún parámetro para medir el estrés oxidativo.

Un desequilibrio entre el estrés oxidativo y los mecanismos de defensa se han correlacionado con el desarrollo de anomalías cardíacas en diferentes etapas de falla inducida por infarto de miocardio (26).

La producción incrementada de especies reactivas de oxígeno, aniones superóxido, radicales hidroxilo y niveles de malonaldehído (MDA) se han demostrado en pacientes con falla cardíaca (27). Estos pacientes muestran hallazgos de estrés oxidativo, con una significativa disminución de superóxido dismutasa, catalasas y actividad de glutatión peroxidasa. El tratamiento con vitamina redujo

significativamente el estrés oxidativo y aumentó los mecanismos de defensa en el corazón en falla (28).

El Carvedilol, un betabloqueador y antihipertensivo, redujo la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con falla cardíaca (29); un posible mecanismo de acción de este agente pueden ser sus propiedades antioxidantes y la inhibición de la oxidación de la norepinefrina.

Conclusión

El estrés oxidativo desempeña un papel importante en las funciones del sistema cardiovascular tanto en la salud como en la enfermedad.

El tratamiento o la intervención temprana en el proceso del estrés oxidativo puede tener implicaciones terapéuticas muy importantes con grandes beneficios en la morbimortalidad cardiovascular, especialmente en el manejo de la falla cardíaca

Referencias

1. Ball AM, Sole M. Oxidative Stress and The Pathogenesis of Heart Failure. *Cardiology Clinic* 1998; **4**: 665-675.
2. Colucci W. Molecular and Cellular Mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol* 1997; **80**: 15L-25L.
3. Stringer MD, Gorog PC, Freeman A, et al. Lipid peroxides and Atherosclerosis. *BMJ* 1989; **298**: 281-284.
4. Bridges AB, McNeill GP, Pringle TH, et al. A late increase in free radical activity post myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; **16**:899-902.
5. Bolli R. Mechanisms of myocardial "Stunning". *Circulation* 1990; **82**: 723-738.
6. Rice-Evans C, Bruckdorfer KR. Free Radicals, Lipoproteins and cardiovascular disfunction. *Mol Aspects Med* 1992; **13**:1-111.
7. Naranjan S, Dhalla, Rana M. Temas Thomas Netticadan Role Of oxidative stress in Cardiovascular Diseases. *J Hypertens* 2000; **18**: 655-673.
8. White CR, Brock TA, Chang LY, et al. Superoxide and Peroxynitrite in Atherosclerosis. *Proc Natl Acad sci USA* 1994; **91**: 1044-1048.
9. Nakasono K, Watanabe N, Matsuno K, et al. Does Superoxide underlie the patogenesis of Hipertensión? *Proc Natl Acad sci USA* 1991; **88**: 10045-10048.
10. Wang X, Takeda S, Mochizuki S, Jindal R, Dhalla NS. Mechanisms of hydrogen peroxide-induced increase intracellular calcium in cardiomyocytes. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 1999; **4**:41-48.
11. Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; **329**:2002-2012.
12. Laurindo FR, DaLuz PL, Uint L, Rocha TF, et al. Evidence for superoxide radical-dependent coronary vasospasm after angioplasty in intact dogs. *Circulation* 1991; **83**:1705-1715.
13. Lockitch G. Selenium: Clinical Significance and analytical concepts. *Crit Rev Clin Lab sci* 1989; **27**:483-541.
14. Singal PK, Khaper N, Palace V, Kumar D. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. *Cardiovasc Res* 1998; **40**:426-432.
15. Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, Beamish RE, Dhalla NS. Role of free radicals in Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; **60**:1390-1397.
16. Singal PK, Yates JC, Beamish RE, Dhalla NS. Influence of reducing agents on adenocrome-induced changes in the heart. *Arch Pathol Lab Med* 1981; **105**: 664-669.
17. Wohaieb SA, Godin DV. Alterations in free radicals tissue-defense mechanisms in streptozocin-induced diabetes in rat. Effects of insulin treatment. *Diabetes* 1987; **36**: 1014-1018.
18. Doroshow JH. Effect of anthracycline antibiotic on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res* 1983; **43**:460-472.
19. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1998; **339**: 900-905.
20. Kumar D, Kirshenbaum L, Danelisen I, Singal P. Apoptosis in isolated adult cardiomyocytes exposed to adriamycin. *Ann NY Acad sci* 1999; **874**: 156-168.
21. Silveski-Liscovic N, Hill M, Chow DA, Singal PK. Probucol Protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. *Circulation* 1995; **91**:10-15.
22. Kirshenbaum L, Singal PK. Antioxidant changes in heart hypertrophy: Significance during hypoxia-reoxygenation injury. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; **70**: 1330-1335.
23. Gupta M, Singal PK. Higher antioxidative capacity during a Chronic stable heart hypertrophy. *Circ Res* 1989; **64**:398-406.
24. Dhalla AK, Hill MF, Singal PK. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *J am Coll Cardiol* 1996; **28**:506-514.
25. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; **342**:154-160.
26. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol* 1996; **148**: 291-300.
27. Díaz-Vélez CR, García-Castineiras S, Mendoza-Ramos, Hernández Lopez E. Increased Malondialdehyde in peripheral blood of patients with congestive Herat failure. *Am Heart J* 1996; **131**:146-152.
28. Ghatac A, Brar MJ, Agarwal A, et al. Oxyfree radical system in heart failure and therapeutic role of oral vitamin E. *Int J Cardiol* 1996; **57**:119-127.
29. Ruffolo RR, Feuerstein GZ, Ohlstein EH. Recent observations with beta adrenoceptor blockade. Beneficial effects in hypertension and heart failure. *Am J Hypertens* 1998; **11**:139-145.