

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO, IMPORTANCIA E IMPLICACIÓN PATOLÓGICA

REACTIVE OXYGEN SPECIES, IMPORTANCE AND PATHOLOGICAL IMPLICATIONS

Efraín Moisés Revilla Flores ¹

¹ Médico Cirujano; Facultad de medicina Universidad Mayor de San Andrés

RESUMEN

El oxígeno (molécula indispensable para los organismos aerobios) es estudiado ampliamente por su papel en la fisiología y fisiopatología de distintas enfermedades, constituyendo una parte fundamental en el conocimiento médico. El objetivo de este trabajo se basa en describir el papel de las especies reactivas de oxígeno, su importancia, regulación y consecuencias en el organismo. Se obtuvo información a través de las bases de datos de Google academics, Frontiers, Research gate, Karger, ScienceDirect, PubMed, incluyendo aquellos con evidencia científica de nivel II, que comparen la funcionalidad en un entorno patológico de las especies reactivas y la respuesta orgánica en el organismo humano. Las especies reactivas de oxígeno son productos del metabolismo diario de nuestro organismo, tienen un papel importante en muchos procesos fisiológicos necesarios para la supervivencia de las células; su producción también puede ser estimulada en estados patológicos donde la capacidad del organismo y sus sistemas antioxidantes deben mantener un equilibrio para evitar un posterior daño por exceso de estas especies reactivas, que pueden desatar más daño aún abarcando desde macromoléculas e incluso llegando a nivel genético. Desde diferentes niveles celulares se puede desencadenar una pérdida del equilibrio ante el estrés oxidativo, parte de la base molecular del inicio de diferentes complicaciones. La inclusión de antioxidantes exógenos podría asegurar la mantención del equilibrio especie reactiva de oxígeno/antioxidante. Se concluye que el equilibrio dado por diferentes mecanismos celulares ante el estrés oxidativo, podría perderse llegando a causar un daño irreversible, por lo que nuestra visión acerca del daño causado por distintas entidades patológicas debe extenderse a un punto más molecular, ayudando en su desenlace y previniendo complicaciones.

ABSTRACT

Oxygen, an essential molecule for aerobic organisms, is widely studied for its role in the physiology and pathophysiology of different diseases, constituting a fundamental part of medical knowledge. Describe the role of reactive oxygen species, its importance, regulation and consequences in the body. Information was obtained through the databases of Google academics, Frontiers, Research gate, Karger, ScienceDirect, PubMed, including those with level II scientific evidence, which compare the functionality in a pathological environment of reactive species and the organic response in the human organism. Reactive oxygen species are products of the daily metabolism of our body, have an important role in many physiological processes necessary for the survival of cells, can also be stimulated its production in pathological states where the capacity of the body and its antioxidant systems must maintain a balance to avoid further damage by excess of these reactive species, which can unleash more damage even ranging from macromolecules and even reaching the genetic level. From different cellular levels, a loss of balance can be triggered by oxidative stress, which is part of the molecular basis for the onset of different complications. The inclusion of exogenous antioxidants could ensure the maintenance of the balance ERO / antioxidant. The balance given by different cellular mechanisms before the oxidative stress, could be lost causing an irreversible damage, so our vision about the damage caused by different pathological entities must be extended to a more molecular point, helping in its outcome and preventing complications.

INTRODUCCIÓN

El oxígeno es uno de los principales elementos para la supervivencia de varios organismos, como mantenimiento de la viabilidad celular y enzimática, más específicamente como aceptor de electrones derivados del metabolismo mitocondrial en el complejo IV de la cadena respiratoria y procesos acoplados en la fosforilación oxidativa^{1,2}. Este es protagonista del efecto: "pa-

radoja del oxígeno", estudiado ampliamente en el campo de la biología por su importante participación en efectos moleculares de la salud y la enfermedad cumpliendo un papel clave en la fisiología y fisiopatología de la vida aeróbica^{3,4}. La desregulación de sus productos metabólicos y sus funciones, están asociadas con la activación de células inmunes, lo que lleva a inflama-

Correspondencia a:

Efraín Moisés Revilla Flores
Correo electrónico: cheo-
loxxRF@gmail.com
Telefono:+59165124642
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5897-7653>

Palabras clave: Oxígeno, especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo

Keywords: Oxygen, reactive oxygen species, oxidative stress.

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación:
7 de septiembre del 2021
Aceptado para publicación:
12 de Enero del 2022

Citar como:

Revilla Flores EM. ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO, IMPORTANCIA E IMPLICACIÓN PATOLÓGICA. Rev Cient Cienc Med 2020; 24(2): 125-132

ción local y finalmente sistémica caracterizada por la producción de altos niveles de especies reactivas de oxígeno⁵. El propósito de este estudio es mostrar la importancia, además de brindar información clara y actualizada acerca del papel de las especies reactivas de oxígeno y sus consecuencias, sin dejar de lado su contraparte los antioxidantes, para guiarnos en el esfuerzo de entender y tratar distintas patologías.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

La información se obtuvo a través de las bases de datos de Google academics, Frontiers, Research gate, Karger, ScienceDirect y PubMed. Se utilizó los términos: especies reactivas de oxígeno, sistemas antioxidantes, estrés oxidativo principalmente y los siguientes operadores booleanos: «especies reactivas de oxígeno y su implicancia patológica», «Especies reactivas de oxígeno mecanismos moleculares», «Especies reactivas de oxígeno vs antioxidantes». Ante la búsqueda se generaron más de 10.000 artículos en inglés y castellano, incluyendo en la revisión aquellos con evidencia científica de nivel II-1, II-2 y II-3. Como criterios de inclusión se tomaron en cuenta los artículos que cumplan con las palabras claves descritas en su título, resumen o palabras clave, artículos de los últimos cinco años (incluyendo aquellos de años anteriores como objeto de comparación de definiciones de la ciencia básica) observacionales, revisiones bibliográficas, que analicen la relación de la funcionalidad en un entorno patológico de las especies reactivas y la respuesta orgánica en el organismo humano. Como criterio de exclusión son los artículos que añadieron como objeto de estudio a organismos diferentes al ser humano. Se seleccionó 26 artículos con la información más reciente posible.

DESARROLLO

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Las Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) son moléculas inestables que contienen oxígeno, altamente reactivas con distintas moléculas en la célula por la presencia de un electrón de valencia no apareado, son de tipo radicales y no radicales (Ver Tabla 1)⁶. Dentro del grupo de radicales libres se incluyen el anión superóxido, hidroxilo, peróxido, alcoxilo, hidroperóxido, radical óxido nítrico y dentro del grupo no radical se incluyen el oxígeno singlete, peróxido de hidrógeno, ozono, anión peroxinitrito, ácido

hipocloroso, ácido hipo bromoso y lípido hidroperóxido^{3,6}.

Las ERO son producidas por los distintos orgánulos en el metabolismo cotidiano de manera endógena y son necesarias para la producción de energía, síntesis de elementos esenciales, fagocitosis y transducción de señales, pero también es estimulada su producción de manera exógena por exposición a agresión de nuestro entorno, como en infecciones, exposición a radiación, ozono, herbicidas, xenobióticos y otros^{1,5,6} (Ver Figura 1). En los últimos años se asoció a las ERO y el estrés oxidativo, definido como un incremento en producción de ERO o disminución de antioxidantes, en diferentes enfermedades incluyendo el cáncer, enfermedades cardiovasculares y envejecimiento, asociándolos con daño del ácido desoxirribonucleico (ADN), oxidación de cadenas laterales, desnaturalización y daño directo de proteínas y reacción con lípidos^{1,4,6}.

Tabla 1. Especies Reactivas de Oxígeno

RADICALES		NO RADICALES	
Anión superóxido	O_2^-	Oxígeno singlete	1O_2
Hidroxilo	OH·	Peróxido de hidrógeno	H_2O_2
Peroxilo	$RO_2\cdot$	Ozono	O_3
Alcoxilo	RO·	Anión peroxinitrito	ONOO-
Hidroperóxido	$HO_2\cdot$	Ácido hipocloroso	HOCl
Radical óxido nítrico	NO·	Ácido hipo bromoso	HOBr
		Lípido hidroperóxido	LOOH

Fuente: ³ Modificado por Revilla Efraín

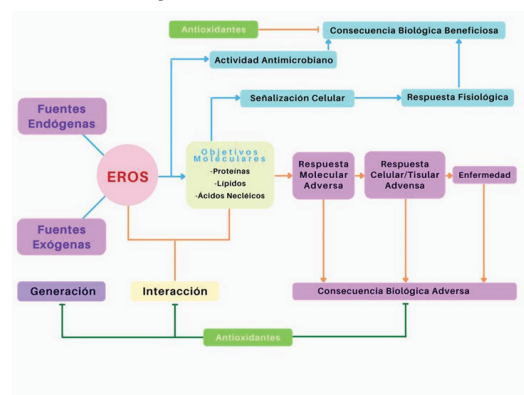


Figura 1: Efectos paradójicos de las ERO.

Fuente: ⁴

Adicionalmente podemos encontrar otras moléculas inestables, como las especies reactivas de nitrógeno (ERN), nombre acuñado para incluir óxido nítrico (NO*), peroxinitrito, radical dióxido de nitrógeno (NO₂*) y otros óxidos de nitrógeno o especies reactivas que incluyen nitrógeno en su estructura, contrarrestados por sistemas enzimáticos encargados de la eliminación menos específicos en comparación con las ERO⁷.

PROTAGONISTAS RELACIONADOS EN EL ESTRÉS OXIDATIVO

El sistema inmune innato con macrófagos y células dendríticas, a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como los receptores toll-like (TLR), logran liberar al factor nuclear kappa beta (NF-KB), quien induce la transcripción de genes que codifican citocinas proinflamatorias¹.

Un sobre estímulo oxidativo y producción de ERO es dado en infecciones, como principales desencadenantes los lipopolisacáridos (LPS) en bacterias gram negativas y los peptidoglicanos (PGN) en bacterias gram positivas, siendo clave para la defensa contra estos patógenos, donde la fagocitosis es el mayor activador de neutrófilos y macrófagos, llevando a una gran producción de O₂⁻ y metabolitos secundarios^{1,6}.

En sistemas biológicos (dentro de este el sistema vascular), el O₂ puede convertirse a H₂O₂ por sistemas antioxidantes de la familia superóxido dismutasa (SOD), SOD1 citosólica, SOD2 mitocondrial, SOD3 extracelular, mismo que es la más estable de las ERO y capaz de difundirse por las membranas celulares participando en la señal oxidativa celular, donde van a favorecer la oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, alterando su función y originando daño celular y tisular ante falta de antioxidantes⁸.

Las ERO en contacto con la pared vascular se asociaron a procesos de inflamación vascular, calcificación de músculo liso vascular y disfunción endotelial, que favorecería la coagulación e incremento de la permeabilidad vascular, favoreciendo una mala redistribución y pérdida de líquidos corporales, sin embargo, son esenciales para la proliferación, migración, diferenciación fenotipo del músculo liso vascular y procesos de contracción y dilatación vascular en un sistema en equilibrio^{1,8}.

El endotelio sería capaz de liberar H₂O₂ como factor de hiperpolarización derivada del endotelio o EDH del músculo liso vascular, que logra

la vasodilatación independientemente de la producción de óxido nítrico (NO) y prostaglandina I₂, en arterias coronarias de menor calibre y de resistencia, como las mesentéricas de tercer orden, así mismo en arterias renales, que puede ser bloqueado por la enzima catalasa o miméticos de la glutatión peroxidasa⁸.

El metabolismo de productos tóxicos y agentes exógenos por sistemas enzimáticos a veces no es muy eficiente por lo que se producen subproductos, incluyéndose las ERO, llegando a ser más tóxicos^{2,9}.

Los tóxicos exógenos son potenciales fuentes de ERO producidos a través del citocromo P450 (CYP), miembro de la superfamilia de monooxigenasas responsables de la detoxificación de xenobióticos y así el metabolismo de drogas y carcinógenos; al transformar las drogas, las ERO generadas consumen NADPH por las CYP como la CYP3A4, mientras que la cadena de transporte de electrones del microsoma continúa agotando nicotinamida adenina difosfato (NADPH) y promoviendo la producción de ERO, además de enzimas como la lipooxigenasa y xantina oxidasa que contribuyen a esta producción, donde principalmente el O₂⁻ es transformado a HO₂⁻ quien juega un papel significativo en la alteración autocrina y paracrina proteica, peroxidación lipídica y desestabilización de la membrana^{9,10}.

La obesidad y sobrepeso se definen como la acumulación anormal de grasa, debido a una falta de balance crónico de gasto y consumo de fuentes de energía que cumple un factor de riesgo para la salud, afecta desde adipocitos, miocitos, células endoteliales, del sistema inmune originando estrés oxidativo, inflamación, llegando a la disfunción metabólica⁸.

Los adipocitos hipertrofiados y la gran carga de sustrato sofocan la actividad mitocondrial y su capacidad para mantener niveles de ATP, además condicionan un estado hipóxico, con infiltración del sistema inmune e inflamación, generando ERO, adquiriendo un fenotipo proinflamatorio y resistencia a la insulina en miocitos, hepatocitos y células endoteliales^{8,11}.

Puede agravarse la lesión vascular al alterarse funciones de vasodilatación, angiogénesis y de barrera del endotelio, activándose la oxidasa NADPH endotelial, incrementándose factores proinflamatorios y protrombóticos, reduciendo al mismo tiempo la cantidad de NO por el estrés oxidativo; el NO es inactivado por la reacción

con O_2^- generando ONOO- muy tóxico para el DNA, proteínas y lípidos, generando posteriormente a raíz de este daño más lesión tisular e inflamación^{8,12}.

El estrés oxidativo y las ERO son asociadas a diferentes patologías, entre las que destacan, enfermedades respiratorias como asma y neumonía, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, diabetes, artritis, enfermedades neurodegenerativas como el párkinson, sepsis, enfermedades digestivas como la enfermedad inflamatoria intestinal, alteraciones a nivel genético y consecuentemente cáncer^{8,11,13,14}.

Capaces de promover al cáncer y metástasis las ERO activan el factor de crecimiento o la vía de la proteína quinasa, inhibiendo a proteínas tirosina fosfatasa y también activando la proteína quinasa C de serina/treonina⁶. La activación de oncogenes y el estrés oxidativo en el cáncer lleva a incremento de ERO siendo una fuente importante de daño al DNA y ruptura de doble cadena¹⁴.

Se encuentran implicados tres principales ERO al daño del DNA, siendo HO^{\cdot} , O_2^- y $H_2O_2^{\cdot}$, mismos pudiendo alcanzar niveles no dañinos, causar daño celular o hasta muerte celular, el HO^{\cdot} producido por reacción fenton (a partir de H_2O_2 o O_2^- a bajo pH) está implicado en daño directo al DNA, consecuentemente rotura de hebras simples o dobles y daño biomolecular, además de la posibilidad de crear un desbalance de enzimas reparadoras de DNA, pudiendo llegar hasta el punto de disparar mutaciones y anomalías cromosómicas con riesgo de desarrollo de células cancerosas^{6,15}.

El daño en el DNA es dado en 2 principales sitios, que son el azúcar ribosa y la nucleobase, todas las bases pueden ser oxidadas, pero con mayor predisposición la guanina(G) donde pueden ocurrir transversiones, es decir el cambio de una base por el de otro tipo diferente, de tipo G-T o G-A si no son reparadas^{14,15}.

ANTIOXIDANTES

Actuando como moléculas capaces de prevenir o disminuir la oxidación de macromoléculas, removiendo radicales libres o inhibiendo reacciones de oxidación, por lo que la mitigación del daño oxidativo representa una estrategia terapéutica alternativa para reducir el riesgo de muchas patologías asociadas¹⁶. Además, estimulan el crecimiento celular, ofrece soporte al sistema inmunológico, protege a las células contra el envejecimiento prematuro y anormal.

17.

ANTIOXIDANTES ENDÓGENOS

Las enzimas actúan por varios mecanismos, bloqueando la producción de radicales libres, eliminación de oxidantes, conversión de radicales libres en productos menos tóxicos, bloqueo de metabolitos y mediadores de inflamación, bloqueando la cadena de propagación de oxidantes secundarios, reparación de moléculas dañadas, estimulación del sistema antioxidante endógeno¹⁶.

La catalasa tiene un papel predominante a través del modo catalítico y per-oxidativo es capaz de descomponer $H_2O_2^{\cdot}$, estudiada extensamente otorga resistencia ante la toxicidad y daño oxidativo, encontrada en todos los tejidos, tiene mayor presencia en el eritrocito e hígado^{16,17}.

El superóxido dismutasa (SOD) elimina O_2^- convirtiéndolos en $H_2O_2^{\cdot}$, misma requiere de cofactores selenio, hierro, cobre, zinc y manganeso, con un nivel adecuado aseguran una apropiada actividad catalítica^{16,18}. Existiendo 3 formas enzimáticas: asociado a cobre/zinc (CuZnSOD), asociada a manganeso (MnSOD) y extracelular (EC SOD).¹⁷

El sistema glutatión incluye: la glutatión S-transferasas, glutatión reductasas y las glutatión peroxidasas (GPX), estas últimas divididas en 3 grupos GPx1/GPx2, GPx3/GPx5/GPx6 y GPx4/GPx7/GPx8 repartidas en el núcleo, citoplasma, plasma y membrana, reducen el $H_2O_2^{\cdot}$, LOOH, otros hidroperóxidos orgánicos y xenobióticos.^{9,16,18}. El sistema tiorredoxina (Trx) compuesto por NADPH, tiorredoxina reductasa (TrxR) y tiorredoxina, tiene su función en la reparación del DNA y proteínas, reduciendo a la ribonucleótido reductasa como a sulfoxido metionina reductasas, además unido a proteínas parece controlar la apoptosis o estados metabólicos de carbohidratos y lípidos⁹.

Algunas proteínas como la ferritina, transferrina, lactoferrina, ceruloplasmina son capaces de unirse y secuestrar metales de transición que podrían desencadenar reacciones de estrés oxidativo¹².

ANTIOXIDANTES EXÓGENOS

Este tipo de antioxidantes se encuentran en la naturaleza y provienen principalmente de la dieta o a partir de suplementos. Forman un grupo importante, ya que estos son los únicos que pueden ser ingeridos de manera voluntaria en función al conocimiento de sus propiedades².

RETINOL O VITAMINA A

Producido por el hígado a partir de beta caroteno, puede unirse a radicales peroxilo antes de iniciarse la peroxidación lipídica⁹. Al igual que los flavonoides/alfa y tocoferol/ubiquinol actúan rompiendo la cadena de peroxidación lipídica, neutralizando radicales estables¹⁷.

ÁCIDO ASCÓRBICO O VITAMINA C

Debe ser obtenido de plantas o animales ya que no puede ser sintetizado por el organismo, es eficaz neutralizando el radical superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, oxígeno singlete, óxido de nitrógeno reactivo y regenera la forma oxidada de la vitamina E^{9,16}.

VITAMINA E

Detiene la peroxidación lipídica^{9,17}, formando radicales tocoferoxilo que no son reactivos e incapaces de continuar la cadena oxidativa⁹. Cumple un papel protector de ácidos grasos poliinsaturados presentes en la membrana celular y proteínas de baja densidad (LDL)¹⁸.

ZINC/SELENIO

Forman parte de la interacción con enzimas y entre otras vitaminas otorga un papel protector contra el daño oxidativo, por ejemplo: Zn-GPx y Selenio-vitamina E¹³.

Diversas nanopartículas inorgánicas como fullerenos y el óxido de Cerio con actividad imitante SOD, nanopartículas de platino con actividad imitante SOD/catalasa/NADPH reductasa, nanopartículas de manganeso como Mn₃O₄ con capacidad imitante SOD/catalasa/GPx y otras como derivados del azul de Prusia, oro/platino, diamante, rutenio, molibdeno y vanadio; así también nanopartículas orgánicas como derivados de la bilirrubina (polietilenglicol-bilirrubina conjugada) y nanopartículas similares a la melanina (poli dopamina) y entre otras están asociadas a la eliminación de ERO y tienen un papel protector ante el estrés oxidativo.¹⁹

IMPORTANCIA DEL EQUILIBRIO ERO/ANTIOXIDANTES

Las células inmunitarias tienen niveles elevados de antioxidantes y vitaminas debido a su alta cantidad de ácidos grasos poliinsaturados y sensibilidad externa a las ERO, probablemente dando protección contra la peroxidación lipídica e inmunosupresión, por lo que un adecuado nivel de vitaminas y antioxidantes es esencial para la función eficiente del sistema inmune innato y adaptativo²⁰ (**Ver Figura 2**). Las ERO producidas por la mitocondria promueven la señalización continua de los receptores de

los linfocitos T (TCR), afectando críticamente las funciones de proliferación, diferenciación y supervivencia de las células T, por lo que una adecuada regulación de las ERO por sistemas antioxidantes mantienen la inmunidad mediada por células T, en caso de no ser controlados predisponen el desarrollo de enfermedades autoinmunes²¹.

En enfermedades cardiovasculares los antioxidantes previenen el progreso hacia aterosclerosis, intervienen posteriormente al infarto miocárdico y su posterior reperfusión donde se producen gran cantidad de ERO.; son esenciales ante la respuesta de hipoxia y producción de ERO elevada que lleva a una disminución de enzimas antioxidantes²². Cumplen un rol importante disminuyendo el impacto de las ERO y su papel en la disfunción endotelial e inflamación⁸. En personas con enfermedades coronarias y su progresión, niveles elevados de neopterinina (un marcador crónico de respuesta del sistema inmune asociado también a incremento de ERO en muchas enfermedades virales, bacterianas, parasitarias, autoinmunes y malignas) fueron asociados a la disminución de muchos antioxidantes como ácido ascórbico, alfa-tocoferol, licopenos, luteína y zeaxantina.²³

La diabetes por la evidencia es asociada a estrés oxidativo e insuficientes antioxidantes, siendo una fuente importante de complicaciones como la nefropatía diabética²². El estrés oxidativo tiene un papel importante el paso de complicaciones vasculares particularmente en diabetes tipo 2 donde la variación de sistemas enzimáticos de la catalasa, SOD y glutatión peroxidasa, dejan susceptibles a tejidos al daño oxidativo²⁴. La hiperglicemia y variaciones en los niveles de glucosa tienen varios efectos: modifican el balance redox, incrementan la circulación de ácidos grasos libres, incrementan la actividad enzimática de NADPH oxidasa y FNT-alfa, disminuyendo los niveles de NADPH y glutatión, generando productos y activando la señalización oxidativa e inflamatoria²⁵.

En la prevención y tratamiento del cáncer la concentración de antioxidantes en el organismo es importante, a cantidades bajas promueven la capacidad antioxidante de las células activando la vía del factor Nrf2, promoviendo la eliminación de ERO, a altas concentraciones pueden inhibir la defensa antioxidante e inducir estrés oxidativo²⁶. Las células cancerosas por el efecto de las ERO promueven la migración

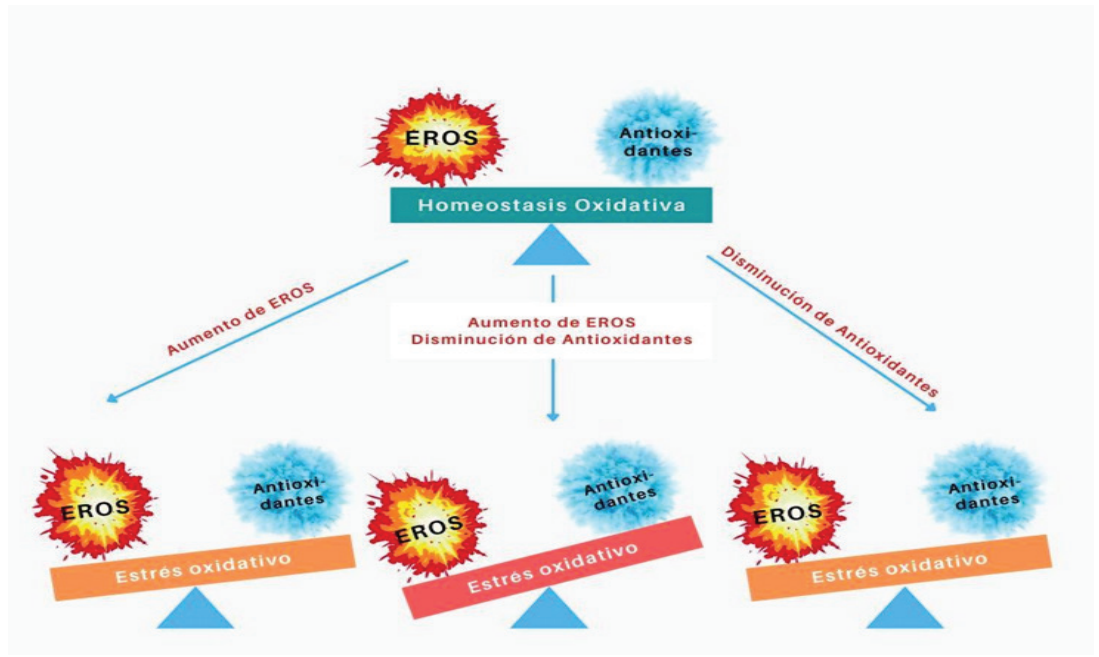


Figura 2: Posibilidades de la pérdida de equilibrio ERO/antioxidantes. Fuente: ⁴

celular e invasión del cáncer metastásico, donde el papel de los antioxidantes es crucial en muchos tipos de cáncer en estadios avanzados; a través de su papel en la cascada Keap1-Nrf2, confieren ventajas en afecciones tumorales metastásicas ²².

EROS y COVID-19

Prácticamente todos los pacientes con infecciones virales se ven afectados por estrés oxidativo crónico, afectando la patogénesis de la enfermedad, incluyendo el deterioro del sistema inmune, respuesta inflamatoria, apoptosis y disfunción de tejidos ²⁷. Las infecciones virales incluyendo el SARS-CoV-2 se asocian a producción creciente de radicales libres debido a disfunción mitocondrial por la penetración del virus ²⁸, sin embargo las EROS no deben ser consideradas agentes nocivos ya que son necesarios para erradicar a los virus fagocitados por células inmunitarias y la transducción de señales entre ellas ²⁷.

En la infección por COVID-19 y ante exposición a distintos patógenos, los fagocitos generan EROS a través de la ráfaga oxidativa para atacarlos, siendo posible que la gran generación de EROS por la elevada apoptosis, restos necróticos de células y fibrosis intersticial pulmonar en COVID-19, estarían asociados a oxidación de proteínas causando agregación y alteración en su función metabólica. Se observó también la

supresión del gen antioxidante NRF2 ^{27,29}.

Específicamente refiriendo a proteínas de células pulmonares, la unión de la enzima convertidora de angiotensina 2 a la proteína spike viral aumenta la concentración de angiotensina II intracelular, quien aumenta a su vez especies de superóxido y podría contribuir al estrés oxidativo, privación de oxígeno e impulsando la progresión del COVID-19 requiriendo oxigenoterapia ²⁸.

Entre riesgos adicionales a la infección por COVID-19 como: edad avanzada, sexo masculino, hiperglucemia, obesidad, bajo nivel socioeconómico, etnia negra y del sur de Asia entre otros, se asocian a un mayor estrés oxidativo empeorando la gravedad del COVID-19, que por sí solo ya genera tensión oxidativa, asimismo la suplementación antioxidante podría reducir su gravedad ^{27,28}. Existe evidencia que muestra a los antioxidantes como vitamina C, vitamina D, melatonina, curcumina (polifenol hidrofóbico), quercitina (flavonoide vegetal) y resveratrol (fenol natural) en niveles adecuados favorecen al organismo contra la infección por COVID-19 ²⁸.

DISCUSIÓN

Las especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo implicados en procesos fisiológicos y su sobre estimulación por estados patológicos, denota una gran importancia para tomarse en cuenta a la hora de analizar el estado general de un organismo. Tomando en cuenta que desde a nivel mitocondrial celular en general y más importantemente a nivel inmunitario se pueden desencadenar una pérdida del equilibrio ya sea aguda o crónica dependiendo del padecimiento del organismo, lleva subyacentemente mucho daño a otros sistemas, siendo parte de la base molecular del inicio de diferentes complicaciones ^{2,13,18}.

La propagación inflamatoria, daño a macromoléculas y DNA por las ERO, podrían ser el inicio o predisponentes la generación de enfermedades cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, neurodegenerativas y autoinmunitarias ^{1,5,21}.

Dentro de la clasificación de las ERO el superóxido ($O_2^{\cdot-}$) es el que demuestra una presencia más contundente a diferencia de las otras, contrarrestado en su mayor parte por los sistemas antioxidantes enzimáticos de: catalasa, superóxido dismutasa y glutatión, que siendo no siempre siendo rebasados, el organismo hace la utilización de antioxidantes exógenos presentes en gran cantidad en células inmunitarias, resaltando la importancia de estos y su esencialidad a la hora de responder ante la variedad de las ERO y otros productos como las ERN ^{16,17}.

La información actual acerca de EROS y COVID-19 nos muestra que existe una producción aumentada de especies reactivas, por proteínas específicas de la estructura viral, desregulando las funciones beneficiosas para el control y señalización de células inmunitarias, además de alterar la función de proteínas pertenecientes al tejido respiratorio e inducir la creación de aún más especies reactivas intensificando el estrés oxidativo, perdiendo la homeostasis con su contraparte antioxidante, por lo que niveles adecuados de antioxidantes favorecerían en la lucha del organismo ante la infección por COVID-19 ^{27,28,29}.

La inclusión de antioxidantes exógenos a diferentes estadios patológicos, podría asegurar la mantención del equilibrio ERO/antioxidante y disminuir el riesgo de agravamiento posterior.

Sin embargo en varios artículos no se descarta el posible lado contraproducente de los antioxidantes en la salud, por su posible toxicidad en uso prolongado en patologías crónicas ^{19,22}. Por otro lado recomiendan el consumo de alimentos naturales ricos en antioxidantes para proveer protección contra la producción de ERO por agentes tóxicos y diferentes enfermedades ^{13,16}.

Como consideración terapéutica coadyuvante, la inclusión y mantenimiento de niveles óptimos de antioxidantes en general en el organismo, mencionados en este artículo, ante cualquier infección tendría un desenlace favorable ayudando a mantener la homeostasis y contrarrestando la producción descontrolada de EROS de cualquier fuente, ya sea por respuesta celular o por interacción directa con macromoléculas estructurales como son las proteínas ^{27,28, 29}.

CONCLUSIÓN

Nuestra visión acerca del daño asociado por diferentes patologías al organismo, debe expandirse a un punto más molecular tomando en cuenta la formación de estos productos, resultantes de varios mecanismos celulares que si bien intentan mantener un equilibrio, podría perderse llegando a causar un daño irreversible a larga data, ya que muchas veces no es valorado este ámbito, posiblemente llegando a desatar otras complicaciones que podrían haber sido prevenibles. Ya la gran cantidad de especies reactivas, independientemente de su fuente, ya sea del oxígeno o del nitrógeno, nos da una pauta de lo importante que es nuestra intervención ante una posible disminución, disfunción o pérdida de la capacidad de nuestros sistemas antioxidantes para responder al estrés oxidativo. Por lo que en toda la población en general siendo pacientes y padecientes, la consideración terapéutica coadyuvante ante el estrés oxidativo, ayudaría de gran manera en el desenlace, de varios estados patológicos.

REFERENCIAS

1. Li C-W, Li L-L, Chen S, Zhang J-X, Lu W-L. **Antioxidant Nanotherapies for the Treatment of Inflammatory Diseases.** *Front Bioeng Biotechnol* [Internet] 2020 [citado 25 de agosto de 2020]; 8: 200. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2020.00200/full>
2. Yadav A, Kumari R, Yadav A, Mishra JP, Srivastava DrS, Prabha S. **Antioxidants and its functions in human body - A Review.** *Research in Environment and Life Science.* 2016; 9: 1328-31.
3. Asadi-Samani M, Farkhad NK, Mahmoudian-Sani MR, Shirzad H. **Antioxidants as a Double-Edged Sword in the Treatment of Cancer.** *Antioxidants* [Internet] 2019 [citado 31 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/antioxidants/antioxidants-as-a-double-edged-sword-in-the-treatment-of-cancer>
4. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. **Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species.** *CPB.* 2017; 44(2): 532-53.
5. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. **Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease.** *World J Cardiol.* 2014; 6(6): 462-77.
6. Sarangarajan R, Meera S, Rukkumani R, Sankar P, Anuradha G. **Antioxidants: Friend or foe?** *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2017; 10(12): 1111-6.
7. Li R, Jia Z, Trush MA. **Defining ROS in Biology and Medicine.** *React Oxyg Species (Apex).* 2016; 1(1): 9-21.
8. Asmat U, Abad K, Ismail K. **Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review.** *Saudi Pharm J.* 2016; 24(5): 547-53.
9. Pedraza Chaverri J, Cárdenas Rodríguez N, Chirino YI. **El óxido nítrico y las especies reactivas de nitrógeno. Aspectos básicos e importancia biológica.** *Educación Química.* 2018; 17(4): 443-51.
10. Chaverri J, Cardenas N. **Especies reactivas de oxígeno y sistemas antioxidantes. Aspectos básicos.** *Educación Química.* 2018; 17: 164.
11. Esper RC, Medrano JADP, Pérez CAP, Rivera OIF, Maldonado RN, Mendoza ADZ, et al. **Especies reactivas de oxígeno, sepsis y teoría metabólica del choque séptico.** *Rev Fac Med UNAM.* 2016; 59(1): 6-18.
12. Prieto D. **Especies reactivas de oxígeno: papel en la función vascular y en la disfunción endotelial asociada a la enfermedad metabólica – Anales RANF.** *An Real Acad Farm.* 2019; 85(4): 288-300.
13. AbdulSalam SF, Thowfeik FS, Merino EJ. **Excessive Reactive Oxygen Species and Exotic DNA Lesions as an Exploitable Liability.** *Biochemistry.* 2016; 55(38): 5341-52.
14. San-Miguel A, Martín-Gil FJ. **Importancia de las especies reactivas al oxígeno (radicales libres) y los antioxidantes en clínica.** *Gac Med Bilbao.* 2009; 106(3): 106-13.
15. Adwas A, Elsayed A, Azab A, Quwaydir F. **Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body.** *Journal of Biotechnology.* 2019; 6:43-7.
16. Savini I, Gasperi V, Catani M. **Oxidative Stress and Obesity.** 2016; 65-86.
17. Hajian S. **Positive effect of antioxidants on immune system.** *Immunopathol Persa.* 2014; 1(1):e02.
18. Wang G. **Reactive Oxygen Species.** En: Schwab M, editor. *Encyclopedia of Cancer* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017 [citado 14 de agosto de 2020] 3930-5. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-662-46875-3_4966
19. Forrester Steven J., Kikuchi Daniel S., Hernandez Marina S., Xu Qian, Griendling Kathy K. **Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling.** *Circulation Research.* 2018; 122(6): 877-902.
20. Kattappagari KK, Teja CR, Kommalapati RK, Poosarla C, Gontu SR, Reddy BVR. **Role of antioxidants in facilitating the body functions: A review.** *Journal of Orofacial Sciences.* 2015; 7(2):71.
21. Veith A, Moorthy B. **ROLE OF CYTOCHROME P450S IN THE GENERATION AND METABOLISM OF REACTIVE OXYGEN SPECIES.** *Curr Opin Toxicol.* febrero de 2018; 7: 44-51.
22. Liu Z, Ren Z, Zhang J, Chuang C-C, Kandaswamy E, Zhou T, et al. **Role of ROS and Nutritional Antioxidants in Human Diseases.** *Front Physiol* [Internet] [citado 19 de agosto de 2020]; 9:477 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966868/>
23. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. **ROS and the DNA damage response in cancer.** *Redox Biology.* 2019; 25: 1010-84.
24. Masschelín PM, Cox AR, Chernis N, Hartig SM. **The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance.** *Front Physiol* [Internet]. 2020 [citado 16 de agosto de 2020]; 10:1638 Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.01638/full>
25. Dal S, Sigrist S. **The Protective Effect of Antioxidants Consumption on Diabetes and Vascular Complications.** *Diseases* [Internet]. 11 de julio de 2016 [citado 31 de agosto de 2020]; 4(3): 24 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5456287/>
26. Yarosz EL, Chang C-H. **The Role of Reactive Oxygen Species in Regulating T Cell-mediated Immunity and Disease.** *Immune Netw* [Internet]. 22 de febrero de 2018 [citado 6 de septiembre de 2020]; 18(1): e14 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833121/>
27. Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. **COVID-19 and Oxidative Stress.** *Biochemistry (Mosc).* 2020; 85(12): 1543-53.
28. Forcados GE, Muhammad A, Oladipo OO, Makama S, Meseko CA. **Metabolic Implications of Oxidative Stress and Inflammatory Process in SARS-CoV-2 Pathogenesis: Therapeutic Potential of Natural Antioxidants.** *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 [citado 25 de julio de 2021]; 0. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.654813/full>
29. Calabrese EJ, Kozumbo WJ, Kapoor R, Dhawan G, Lara PC, Giordano J. **Nrf2 activation putatively mediates clinical benefits of low-dose radiotherapy in COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS): Novel mechanistic considerations.** *Radiotherapy and Oncology.* 2021; 160: 125-31.