

¿Tendremos que cambiar el concepto que tenemos de las especies reactivas del oxígeno?

RICARDO J. GELPIMTSAC,¹

En el gran tema de la cardiopatía isquémica, la formación de especies reactivas del oxígeno (ERO), tanto durante la isquemia como en la reperfusión, tiene un lugar preponderante desde el punto de vista etiopatogénico, como también del fisiopatológico. Desde el primer punto de vista, son importantes porque se han reconocido como uno de los mecanismos causales importantes del daño isquémico y por reperfusión; desde el punto de vista fisiopatológico, también son importantes porque estarían involucrados en los diferentes mecanismos intracelulares de producción del daño isquémico. Sin embargo, y pese a la importancia mencionada, el tema de las ERO está lejos de haberse aclarado y, por el contrario, presenta numerosas controversias, producto de la ignorancia sobre ciertos aspectos, y también a interesantes paradojas que iré desglosando en el transcurso de este editorial. El trabajo de Milei y colaboradores, (1) aporta nueva información relacionada con el papel de las ERO en pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a cirugía de revascularización. Los autores muestran evidencia experimental de formación de compuestos oxidantes pero, sin embargo, el estrés oxidativo fue limitado, dado que no se observó elevación de marcadores de daño de las membranas ni ultraestructural, como tampoco deterioro de la función ventricular grave. Estos datos están sugiriendo que la formación de radicales libres que ocurrió durante la cirugía o inmediatamente después no se reflejó en daño miocárdico. En primera instancia se podría decir que esa información, aunque original, no es sorprendente porque la especie humana, al igual que otras especies como el conejo y el cerdo, no posee xantino oxidasa, o solamente está presente en pequeñas cantidades, que es una de las enzimas responsables de la formación de radicales libres. (2) Por el contrario, la rata es una de las especies que más la posee. Esta falta de xantino oxidasa en algunas especies ha llevado a confusión a la hora de interpretar el papel de los radicales libres en el proceso de isquemia-reperfusión, ya que la mayoría de los trabajos publicados han utilizado a la rata como modelo experimental y, por lo tanto, la extrapolación de estos datos al ser humano generó confusión y conceptos en parte erróneos. De todas maneras, es importante aclarar que la controversia en el tema no es solo por la diferencia de especies, porque también cuando se utilizan especies similares al ser humano en cuanto a la

presencia de mecanismos formadores de radicales libres se encontraron controversias. Otro aspecto interesante del trabajo de Milei y colaboradores (1) es una paradoja que los mismos autores plantean y parece muy interesante. En principio, la poca cantidad de ERO formadas sería neutralizada por los antioxidantes endógenos que serían suficientes para evitar el daño miocárdico, pero más interesante aún es la hipótesis planteada por los autores acerca de que esa pequeña cantidad de ERO formada podría proteger al corazón a través del mecanismo de protección fisiológico denominado preacondicionamiento isquémico y de esta manera estaría disminuyendo el riesgo de los radicales libres en el corazón de estos pacientes. Esto se ha sugerido en trabajos experimentales con conejos, en los que se ha mostrado evidencia experimental de que es posible activar vías intracelulares que involucran la producción de óxido nítrico y GMPc, la activación de PKG y la apertura de canales K-ATP de la mitocondria, que en su conjunto llevarían a la formación de radicales libres en pequeñas cantidades, los cuales estarían actuando como segundos mensajeros para activar el mecanismo de preacondicionamiento y de esta forma proteger al miocardio en forma endógena. (3, 4) Es interesante el hecho de que los antioxidantes se han utilizado para prevenir el daño isquémico con resultados contradictorios; sin embargo y como muy bien mencionan los autores, si los pacientes recibirían antioxidantes, paradójicamente podrían verse privados de la acción benéfica de este mecanismo de protección endógena porque la falta de ERO no permitiría su activación. De ser cierta la hipótesis de que pequeñas cantidades de ERO activarían mecanismos endógenos de protección, estaríamos una vez más en presencia de una de las paradojas más interesantes en medicina, que es el hecho de que sustancias o agentes farmacológicos en una concentración pequeña tienen un efecto y en una concentración mayor presentan un efecto opuesto. Pareciera que tendríamos que cambiar ese concepto tan arraigado entre los médicos de que los radicales libres son siempre nocivos para el organismo humano. Con ese nuevo concepto en mente, antes de hablar de la nocividad de los radicales libres tendríamos que preguntar si hablamos de muchos o de pocos radicales libres, porque si se da la última posibilidad, entonces quizá tengamos que elogiar los efectos benéficos de estas sustancias.

^{MTSAC}Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

BIBLIOGRAFÍA

1. Milei J, Forcada P, Fraga CG, Grana DR, Tritto I, Jannelli G y col. Lipoperoxidación de membranas y daño ultraestructural por estrés oxidativo en isquemia-reperfusión miocárdica. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:12-18.
2. Gelpi RJ, Morales C, Cohen MV, Downey JM. Xanthine oxidase contributes to preconditioning's preservation of left ventricular developed pressure in isolated rat heart: developed pressure may not be an appropriate end-point for studies of preconditioning. *Basic Res Cardiol* 2002;97:40-6.
3. Oldenburg O, Yang XM, Krieg T, Garlid KD, Cohen MV, Grover GJ, et al. P1075 opens mitochondrial K(ATP) channels and generates reactive oxygen species resulting in cardioprotection of rabbit hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:1035-42.
4. Philipp S, Cui L, Ludolph B, Kelm M, Schulz R, Cohen MV, et al. Desferoxamine and ethyl-3,4-dihydroxybenzoate protect myocardium by activating NOS and generating mitochondrial ROS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H450-7.