

El papel del estrés oxidativo en la disfunción endotelial de la aterosclerosis

Angélica Jiménez-Rosales**, Victoria Domínguez García* y Araceli Amaya-Chávez**

Recepción: 29 de octubre de 2009

Aceptación: 6 de septiembre de 2010

* Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, México.

** Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México, México.

Correo electrónico: maavidoga@yahoo.com.mx;

ajimenez_qfb@yahoo.com.mx y

aamayac@uaemex.mx

Resumen. La enfermedad cardiovascular es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. Resulta de la oclusión trombótica de las arterias como consecuencia de la rotura de una placa de ateroma, misma que se genera por disfunción endotelial e inflamación crónica, que a su vez son producidas por un estado de estrés oxidativo del organismo, a causa de un desbalance en la producción de especies reactivas de oxígeno y la eficiencia de los sistemas antioxidantes. Se sabe que la progresión de la placa de ateroma genera también por sí misma inflamación y estrés oxidativo. El objetivo de esta revisión es presentar los mecanismos por los cuales el estrés oxidativo es causa y consecuencia de la aterosclerosis, llevando a un daño continuo del endotelio.

Palabras clave: estrés oxidativo, disfunción endotelial, aterosclerosis, inflamación, especies reactivas de oxígeno.

The Role of Oxidative Stress in Endothelial Dysfunction of Atherosclerosis

Abstract. Cardiovascular disease is a major cause of morbidity and mortality worldwide. It results from thrombotic occlusion of thoracic arteries resulting in the rupture of the atherosclerotic plaque, which is generated by endothelial dysfunction and chronic inflammation. Endothelial injury is produced by a state of oxidative stress in the body, by an imbalance in the production of reactive oxygen species and the efficiency of antioxidant systems. It is known that the progression of the atherosclerotic plaque itself also generates inflammation and oxidative stress. The objective of this review is to present the mechanisms by which oxidative stress is a cause and consequence of atherosclerosis, leading to continuous endothelial damage.

Key words: oxidative stress, endothelial dysfunction, atherosclerosis, inflammation, oxygen reactive species.

Introducción

La génesis de aterosclerosis involucra mecanismos sinérgicos que incluyen estrés oxidativo (EO), disfunción endotelial (DE), inflamación vascular y etiologías de naturaleza intrauterina e infecciosa (Ford *et al.*, 2008).

El EO tiene origen a partir del desbalance entre los radicales libres (RL) y especies reactivas de oxígeno (ERO) generados en los procesos metabólicos del organismo y la capacidad de los sistemas antioxidantes (AOX) (Vincent *et al.*, 2007).

En los organismos aerobios, el uso del oxígeno en la mitocondria como último aceptor de electrones en la cadena respiratoria constituye una ventaja energética. Sin embargo,

su principal desventaja es su alta potencialidad citotóxica (Céspedes *et al.*, 2008). El oxígeno celular es aprovechado de un 97-98% para la síntesis de agua y del 2 al 3% restante genera continuamente ERO, que pueden dañar las estructuras celulares.

En el endotelio, que es el órgano que reviste vasos, arterias y venas del cuerpo, el daño generado por el EO propicia una disfunción endotelial (DE) y activa diversas rutas proinflamatorias (Rodríguez *et al.*, 2001; Bonet y Nava, 2002; NHBI, 2004; Hicks *et al.*, 2006), que son los mecanismos clave en el desarrollo de la aterosclerosis, principalmente debido a que el endotelio vascular es generador de ERO y al mismo tiempo sufre los efectos de éstas (Céspedes *et al.*, 2008).

Se ha establecido la hipótesis que el EO contribuye al proceso de envejecimiento, debido a que con la edad la generación de ERO se incrementa y disminuye la eficacia de los sistemas AOX, propiciando la progresión y acumulación del daño e incidiendo en enfermedades (Reddy *et al.*, 2008). El EO y la inflamación están involucradas en patologías cardiovasculares (aterosclerosis, hipertensión y falla cardíaca), renales (insuficiencia renal aguda), pulmonares (lesión pulmonar aguda y asma), y desórdenes del sueño como la apnea (NHBI, 2004; Ceballos *et al.*, 2006).

Este artículo presenta una descripción general sobre la aterosclerosis como producto de la DE y la vinculación del EO con la progresión del daño endotelial. Además se revisa la generación de ERO en el organismo y los principales sistemas AOX.

1. La aterosclerosis como desencadenante de las enfermedades vasculares

Ferrer (2009) menciona que “la aterosclerosis representa la epidemia más preocupante en el mundo”, porque las enfermedades cardio y cerebrovasculares, constituyen las primeras causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. En México, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de mortalidad, generando 25 mil decesos cada año (Cruz, 2007) y la enfermedad cerebrovascular representa el sexto lugar de las causas de mortalidad en la población general (Sánchez, 2008).

Las lesiones iniciales de la aterosclerosis se caracterizan por ser placas grasosas y con un engrosamiento o hiperplasia de la pared del endotelio que incluso son observables desde edades muy tempranas: recién nacidos, niños y jóvenes. Las lesiones ateroscleróticas avanzadas se observan en adultos, principalmente en arterias torácicas (Cizek *et al.*, 2007) como placas compuestas por macrófagos y linfocitos, células espumosas, células del músculo liso y colágeno (Sima *et al.*, 2009). La aterosclerosis puede observarse como un proceso cíclico de daño y reparación anormal (Ford *et al.*, 2008) en el endotelio en el que se propicia la formación de la capa ateromatosa y su ruptura ocasiona eventos cardiovasculares o cerebrovasculares agudos.

El concepto de aterosclerosis se ha transformado de la hipótesis de una acumulación de lípidos en la pared arterial, a un modelo que involucra una lesión en el endotelio que propicia la entrada de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la íntima vascular, que al oxidarse (LDLox) estimulan un proceso inflamatorio en el endotelio que causa la expresión de citoquinas (IL-6, IL-1 β y TNF- α) y proteínas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, P-selectina,

E-selectina) que permiten la migración de monocitos al sitio de lesión y la transformación de éstos a macrófagos y luego a células espumosas al fagocitar las LDLox. La evolución de este proceso involucra además, la secreción de mediadores inflamatorios que atraen a más monocitos a la lesión y la formación de una placa fibrosa llamada placa ateromatosa, que está conformada por células del músculo liso y colágeno y que obstruye el paso de sangre. Posteriormente, se forma un núcleo necrótico dentro de la placa posiblemente como resultado de la muerte de las células espumosas que ocasiona que dicha placa se debilite por acción de colagenasas, propiciando su eventual ruptura y provocando la formación de un coágulo que da origen a un evento vascular agudo (Ford *et al.*, 2008).

La formación y progresión de la placa ateromatosa ocurre mientras se envejece. Pero también puede propiciarse una lesión precoz por otros factores de riesgo, de tal forma que estrías que pueden verse en la vejez también se observen desde la segunda y tercera décadas de vida. Esto sugiere que la resistencia y regeneración de las arterias al proceso dañino determina el tiempo en que la persona desarrollará aterosclerosis y su progresión a eventos cardiovasculares agudos (Cizek *et al.*, 2007).

2. Aterosclerosis y la disfunción endotelial

Las células tienen la capacidad de responder ante cualquier estímulo al que son sometidas. En una célula endotelial dicho estímulo puede ser la energía mecánica de las fuerzas de turbulencia y rozamiento generadas por el flujo sanguíneo de los vasos, arterias y venas; muchas veces la transducción celular de la respuesta puede ser de naturaleza patológica.

El endotelio regula el tono vascular mediante la liberación de sustancias vasoactivas, quimioquinas, citoquinas, factores de crecimiento y hormonas, controlando así la respuesta biológica del microambiente y de otros órganos, además la naturaleza del endotelio es altamente heterogénea debido a que cada célula endotelial, de acuerdo con el estímulo específico al que está sometida, traduce individualmente esta información en su transcripción genética (Aller, 2007). Cuando las células endoteliales pierden esta capacidad reguladora ante una agresión crónica se denomina DE.

En las áreas proaterogénicas, las células endoteliales se activan a un estado proinflamatorio que promueve la expresión de receptores de quimioquinas, así como de proteínas de adhesión celular (Sima *et al.*, 2009). La respuesta inflamatoria inicia con un estado de isquemia-reperfusion y edema, los cuales favorecen la nutrición y la difusión en

un ambiente no demandante de oxígeno para producir energía, pero que promueve la generación de ERO en el sitio lesión. A esto sigue una infiltración de células inmunes y bacterias hacia el espacio intersticial en la que continúa la generación de ERO y se estimula en el hígado la liberación de proteínas de fase aguda. En ambas etapas el endotelio pierde su función reguladora y puede ocurrir apoptosis, necrosis o una desdiferenciación epitelial a causa del consumo de los depósitos de sustratos. En la fase final, a causa de esta pérdida de endotelio especializado se estimula la angiogénesis con la finalidad de llevar oxígeno y nutrientes a los sitios requeridos en los cuales el metabolismo oxidativo es restaurado (Aller, 2007).

Cuando los niveles plasmáticos de LDL se elevan, se acumulan y penetran al endotelio, entre la íntima y el músculo liso (Gutiérrez, 2007). Su interacción con las ERO propicia la oxidación a LDLox, lo que las convierte en RL actuando sobre otras estructuras celulares endoteliales, las cuales pierden su función. Por otra parte, las células endoteliales presentan el receptor LOX-1 (receptor tipo lectina) que al unirse a las LDLox genera diversos cambios en la célula: por una parte la expresión de proteínas de adhesión celular y de los receptores inflamatorios CD40/CD40L, así como la producción de metaloproteinasas (MMP); mientras que por otra parte disminuye la producción de óxido nítrico (NO) e induce la apoptosis. La expresión de LOX, se induce por el factor nuclear κ B (NF- κ B) y por el activador de proteína 1 (AP-1) los cuales a su vez se activan por estímulos proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la angiotensina II, los eritrocitos viejos y plaquetas activadas, las fuerzas de rozamiento y las mismas LDLox (Kita *et al.*, 2001; Chen *et al.*, 2006; Sima *et al.*, 2009). Macrófagos, plaquetas y células del músculo liso presentan en menor proporción este receptor (Mehta *et al.*, 2006).

En la íntima, los macrófagos al fagocitar las LDLox se transforman en células espumosas y secretan factores quimiotácticos para el reclutamiento de un mayor número de leucocitos incluyendo a más monocitos, los cuales nuevamente se transformarán hasta células espumosas, su acumulo comienza bajo la íntima y junto con otros componentes celulares y células endoteliales se forma de la placa ateromatosa. Conforme ocurre su progresión, las células del músculo liso migran desde la media a la íntima donde forman la envoltura fibrosa de la placa mediante la secreción de colágeno y elementos fibrosos de la matriz extracelular. Por otra parte, la tensión hemodinámica es determinante en la formación de la placa aterosclerótica, su composición y sus características (Ibañez *et al.*, 2007).

Otros eventos a los que conlleva la evolución de la placa

son por una parte, la formación del núcleo necrótico a partir de las células espumosas y células del músculo liso que sufren apoptosis, iniciada por las células NK, citoquinas, el TNF- α , interferón- γ , ERO y LDLox. Además, en las células inflamatorias y principalmente en los macrófagos se incrementa la actividad de las MMP (Madrigal *et al.*, 2009) que son enzimas proteolíticas como la MMP-2 (gelatinasa A) y la MMP-9 (gelatinasa B) que utilizan al Zn como cofactor y remodelan la vasculatura. Degradan el colágeno tipo IV, la laminina y la fibronectina, adquiriendo un papel crucial en los pasos moleculares que anteceden la ruptura de la placa (Montaner *et al.*, 2001; Rosell *et al.*, 2006) y que dará lugar a la formación de un trombo, que puede ocluir el flujo de sangre y ocasionar un síndrome coronario agudo (Madrigal *et al.*, 2009). Estudios recientes indican una elevación en los niveles cerebrales de MMP-9 en el infarto cerebral tras un evento hemorrágico o isquémico al medirse dentro de las seis horas siguientes a la muerte (Rosell *et al.*, 2006).

El remodelado de la placa ocurre de forma diferente de acuerdo con la edad, el sexo y con los factores de riesgo como pueden ser la hipertensión, tabaquismo o diabetes mellitus (DM). Esto es de gran importancia ya que la ruptura de la placa depende de su morfología y composición, un remodelado inadecuado en el corazón puede obstruir la luz de la arteria, propiciando que sea altamente inestable y se rompa (Erijman y Litovsky, 2007).

Las placas ateromatosas se denominan de forma diferente de acuerdo con su progresión. Las de mayor prevalencia en la población afectada y que anteceden la ruptura de la placa se denominan lesiones de fibroateroma de cápsula fina, cuyas principales características es la continua remodelación expansiva hacia la arteria, están constituidas por un núcleo de lípidos, macrófagos, leucocitos y algunas células musculares lisas, todos cubiertos por una capa fibrosa muy delgada (Rodríguez *et al.*, 2005). Las de evolución acelerada tienen otras características, por ejemplo, en el lupus eritematoso existe un engrosamiento del complejo íntima-media en la arteria carótida que se asocia a las dosis de esteroides y a la hiperfibrinogenemia (Espada, 2003). Sin importar el tipo de placa, estas presentan menor producción de NO y una activación de los mecanismos que propician la inflamación y desestabilización de las placas y la hacen vulnerable a su ruptura (Lim *et al.*, 2005).

3. Estrés oxidativo en la disfunción endotelial

El EO ocurre cuando la generación de ERO y RL se encuentra incrementada en el organismo, y los mecanismos protectores a éstos no son eficientes para inhibirlos

(Avello y Suwalsky, 2006). Aunque se conoce la estrecha implicación del EO en la aterosclerosis; los mecanismos moleculares aún no se han esclarecido totalmente. Los RL son moléculas que contienen en su último orbital un electrón desapareado mientras que las ERO son moléculas que contienen oxígeno en su estructura y pueden o no tener electrones desapareados (Avello y Suwalsky, 2006). Ambos tipos de moléculas actúan en varios procesos como son la fecundación, la activación de genes, el metabolismo peroxisomal de ácidos grasos en donde se forma peróxido de hidrógeno (H_2O_2), como subproducto en los procesos de defensa inmunológica, en los procesos de oxidación del citocromo P450, que cataliza el metabolismo de compuestos xenobióticos por oxidorreducciones, etc. (Martínez *et al.*, 2005; Hicks *et al.*, 2006; Ceballos *et al.*, 2006). En la célula, el oxígeno es reducido hasta la generación de agua, H_2O_2 y en menor grado del ion superóxido (O_2^-). Otros agentes oxidantes generados de manera endógena son el peroxinitrito ($OONO^-$), el ácido hipocloroso (HOCl), el radical hidroxilo (OH^-), los aldehídos, peróxidos y radicales lipídicos y óxidos de nitrógeno (Zalba *et al.*, 2001).

Sin embargo, debido a la naturaleza altamente reactiva de las ERO y los RL, tienen la propiedad de iniciar reacciones en cadena para adquirir un electrón con el fin de estabilizarse. Las moléculas a las que les es sustraído un electrón se convierten a su vez en RL y pueden reaccionar con diversas biomoléculas como ADN, proteínas y lípidos de un organismo. (Rodríguez *et al.*, 2001; Klouche *et al.*, 2004; Avello y Suwalsky 2006; Toyokuni y Akatsuka 2007). En el EO, las células son dañadas por RL y ERO, cuyo origen puede ser de un proceso inflamatorio, tumoral, por la exposición a agentes tóxicos del medio ambiente o por un déficit nutricional de AOX (Closs, 2003).

En un estado de EO, el incremento de los niveles de colesterol y especialmente el de las LDL es un factor de riesgo importante en el desarrollo de la aterosclerosis. Las LDLox y las ERO reaccionan con los componentes de la matriz extracelular y con la membrana celular principalmente. La membrana es una estructura rica en lípidos como el ácido linoléico y araquidónico, que al oxidarse en los peróxidos (lipoperoxidación) éstos se descomponen en aldehídos como el 4-hidroxinonenal (4HNE) y el malondialdehído (MDA) y se ocasiona la degradación de los constituyentes de la membrana celular, la pérdida de su estructura, su permeabilidad y la función de sus receptores. El proceso continúa a la oxidación proteica y de LDL (Closs, 2003).

El daño ocasionado por RL y EROS es muy diverso, en el ADN conlleva a mutaciones y muerte celular. Las proteínas ricas en grupos sulfhidrilo sufren de entrecruzamiento en estos grupos

funcionales por lo que pierde su funcionalidad y se vuelve rígida, especialmente las compuestas por colágeno, como las de la placa ateromatosa. El EO también regula la expresión de MMP-9, la apoptosis en células endoteliales, disminuye el NO e incrementa el peroxinitrito ($OONO^-$) y las ERO. El EO desempeña un papel fundamental en cualquier patología crónica, como el desarrollo de DM, angiogénesis acelerada, nefropatías, neuropatías, enteropatías, dermatopatías, entre otras (Hayden y Tyagi, 2002).

4. Fuentes endógenas de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en el endotelio

De manera endógena las principales enzimas oxidantes de las células son: la NADH oxidasa, la xantina oxidoreductasa, la ciclooxigenasa (COX), la sintasa de óxido nítrico (NOS), la hemooxigenasa, las peroxidasas y las hemoproteínas (hemo y hematina) (Zalba *et al.*, 2001). Las NADH/NADPH oxidasas son la principal fuente de ERO en la adventicia vascular y están expresadas en la membrana de células endoteliales, en células del músculo liso vascular y sanguíneas: neutrófilos, monocitos, macrófagos y fibroblastos, aunque su acción es variable en cada uno de ellos (Zalba *et al.*, 2001; Madrigal *et al.*, 2009). Las NADPH oxidasas generan O_2^- al utilizar como sustrato al dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH) o al dinucleótido fosforilado de nicotinamida y adenina reducido (NADPH) como donador de electrones (Ceballos *et al.*, 2006). La actividad de las NADH/NADPH está regulada por citoquinas y hormonas tisulares. Estos factores están asociados con el grosor de la íntima media y por tanto al desarrollo de ECV, por lo que la actividad de la NADPH representa un potencial marcador temprano de aterosclerosis (Madrigal *et al.*, 2009).

Experimentalmente, los cultivos de células de músculo liso vascular presentan un aumento de la actividad de NADH/NADPH oxidasas en presencia de angiotensina II y TNF- α , resultando una elevación de las ERO (Zalba *et al.*, 2001). El aumento de las ERO principalmente O_2^- en la vasculatura supone el comienzo de una DE a expensas de una disminución de la biodisponibilidad de NO, de prostaciclina y de la activación de endotelina-1 (Céspedes *et al.*, 2008).

Otro mecanismo recalable es el de la xantina oxidoreductasa, que es una molibdoflavoenzima encontrada en diversas especies y el hombre. Existen dos tipos enzimáticos interconvertibles pero funcionalmente distintos; la xantina deshidrogenasa dependiente de NAD^+ cuyos productos son el NADH y el urato. En un estado de EO sufre una transformación a xantina oxidasa cuyo sustrato es el NADH. Esta enzima reduce el oxígeno molecular generando

O_2^- y H_2O_2 (Mendoza *et al.*, 2005; Ceballos *et al.*, 2006). En la hipercolesterolemia temprana, existe una elevación de la producción de O_2^- derivado de la xantina oxidasa. Su inhibición mejora la relajación vascular dependiente del endotelio (Zalba *et al.*, 2001).

La NOS endotelial es otra fuente de producción de O_2^- , cataliza la oxidación de L-arginina a citrulina en presencia de calmodulina para formar NO. La NOS está formada por dos monómeros que presentan un dominio reductasa para enlazar 3 de sus 4 cofactores el NADPH, la Flavina mononucleótido, y la Flavina adenina dinucleótido, su último cofactor la tetrahidrobiopterina está unida a un dominio oxigenasa (Esplugues y Barrachina, 2004). En ausencia de sus cofactores, los electrones donados por el NADPH no fluyen del dominio oxigenasa al dominio reductasa y se produce O_2^- (Ceballos *et al.*, 2006). Además, la tetrahidrobiopterina puede generar de manera no enzimática O_2^- , lo que limita la capacidad de la NOS para producir NO libre en ausencia de superóxido dismutasa (SOD). Estudios con cultivos de células endoteliales con LDL muestran el incremento en la producción de O_2^- de forma dependiente de la NOS (Zalba *et al.*, 2001).

El NO presenta diversas funciones biológicas, la principal es la modulación del tono vascular por su acción vasodilatadora. De esta manera protege a los vasos sanguíneos de la agresión por la turbulencia de la sangre. También inhibe la agregación plaquetaria, la proliferación de las células musculares lisas y la expresión de moléculas de adhesión (Rodríguez y Delfín, 2004; Arranz, 2006). Su síntesis se estimula por sustancia químicas como la acetilcolina, las catecolaminas, la vasopresina, la histamina, la bradicinina e incluso por las endotelinas. También se estimula por estímulos físicos como la fuerza de rozamiento de la sangre en el endotelio en el incremento del gasto cardíaco y la elevación de la presión arterial (Obregón, 2007). El NO al tener un electrón desapareado puede actuar como RL, reaccionando rápidamente con el oxígeno y otras ERO, principalmente el O_2^- , y forma $OONO^-$ a una velocidad 3 veces más rápida que la dismutación de O_2^- en agua y oxígeno por la SOD, implicando una sobreproducción de O_2^- en el endotelio que inhibe las funciones fisiológicas del NO. Aunque el $OONO^-$ actúa como vasodilatador, también es un oxidante fuerte y a un pH ácido se protona y es más estable que sus generadores, después por ruptura homolítica produce OH^- y dióxido de nitrógeno, que son radicales fuertemente oxidantes. Se cree que las reacciones de oxidación inducidas por el $OONO^-$ como la modificación de grupos hierro-sulfuro, zinc, proteínas con grupos tioles y lípidos de membrana están implicadas en diversas patologías (Zalba *et al.*, 2001).

Otro ejemplo es la COX, la cual transforma el ácido araquidónico en productos intermediarios inestables: PGG_2 y PGH_2 para la síntesis de prostaglandinas y eicosanoides, los cuales actúan en la respuesta inmune y la inflamación. La COX-1 se expresa mayoritariamente en el endotelio y plaquetas de acuerdo con el metabolismo de otras prostaglandinas, entre sus principales funciones están la de mantener la integridad de la mucosa gástrica, la función plaquetaria y diferenciación de macrófagos, entre otras. La COX-2, es inducible y estimulada por factores proinflamatorios y de crecimiento celular como citotoxinas, endotoxinas, factores de crecimiento y mitógenos; es la responsable de producir prostanoïdes en las zonas donde se ha perdido la homeostasis (Gómez, 2005). La inhibición de ambas en el organismo tiene como resultado un efecto antiinflamatorio notable; sin embargo, la inhibición de COX-1 puede tener importantes efectos adversos sobre otros órganos (Pérez, 2007).

Las hemoproteínas desempeñan diversas funciones como el transporte de oxígeno y de electrones, principalmente debido al grupo hemo-Fe de su estructura, que permite reacciones redox. Regularmente, el hemo se degrada enzimáticamente a biliverdina y después a CO y Fe; sin embargo, en una degradación no enzimática producida por oxígeno se generan múltiples especies de ERO en el eritrocito (Nagababu y Rifkind, 2004). Klouche *et al.* (2004), estudiaron el mecanismo de generación de hemo-citotoxicidad y el efecto de las terapias antioxidantes. Lo realizaron evaluando tres grupos de LDL expuestas a diferentes posibles generadores de ERO; el Fe, el grupo hemo y la protoporfirina con y sin adición de peróxidos; observaron que el Fe y la protoporfirina no causan por sí solos un efecto oxidativo en las LDL, sino que es una interacción entre el grupo hemo y las LDL.

Finalmente, la mitocondria representa mayor generación de ERO, en la cadena respiratoria el NADH cede electrones a la ubiquinona y en una serie de reducciones se transforma a ubisemiquinona y después a ubiquinol, y permite el transporte de electrones al complejo IV y así reducir el O_2 a H_2O (Martínez *et al.*, 2005). Este proceso no es 100% efectivo y se estima que del 2 a 4% del O_2 consumido no se reduce a agua, sino que se forma el anión semiquinona que puede transferir uno o dos electrones al O_2 y formar O_2^- . Por eso la mitocondria está provista de importantes sistemas AOX enzimáticos principalmente la Mn-SOD, así como mecanismos de reparación. En general, los sistemas AOX de la célula, controlan las reacciones químicas de los RL generadas constantemente en la célula. (Avello y Suwalsky, 2006).

5. Fuentes exógenas de especies reactivas de oxígeno

El organismo puede estar expuesto a ERO generadas en el metabolismo y el medio ambiente. En el ambiente se mencionan como principales fuentes generadoras la energía radiante o radiación ionizante (radioterapia y luz UV), el tabaquismo, la exposición a tóxicos (CCl₄, dioxinas, estreptozotocina), entre otros (Hayden y Tyagi, 2002; Mendoza *et al.*, 2005; Toyokuni y Akatsuka, 2007).

6. Sistemas antioxidantes del organismo

Fisiológicamente y en condiciones normales, se producen RL y ERO; sin embargo, su efecto nocivo se mantiene contrarrestado por el organismo mediante la acción de los AOX, tanto endógenos, exógenos, enzimáticos y no enzimáticos (Karihtala y Soini, 2007; Fernández *et al.*, 2009). Al hallarse presentes a bajas concentraciones con respecto a las del sustrato oxidable (biomoléculas) retardan o previenen su oxidación (Closs, 2003) mediante cuatro mecanismos: a) Agentes que remueven RL por medio de una reacción catalítica con ellos (enzimas AOX). b) Proteínas que minimizan la actividad pro-oxidante al contener un metal de transición (ceruloplasmina, hemina). c) Proteínas que protegen a las biomoléculas en contra del daño producido por los RL (proteínas de choque térmico). d) AOX, que son metabolitos de bajo peso molecular que actúan como estabilizadores o secuestradores de RL (Sistema del glutatión oxidado/reducido, bilirrubina, vitamina E) (Gutiérrez, 2006).

Entre las enzimas AOX endógenas están la SOD, la glutatión peroxidasa (GPx) y la catalasa (CAT) (Rodríguez *et al.*, 2001; Vincent *et al.*, 2007). Muchos factores como el estado nutricional del paciente, enfermedades y el ejercicio físico, modifican de forma determinante su actividad (Fernández *et al.*, 2009).

Aunque la GPx y la CAT eliminan el H₂O₂, poseen diferencias en su afinidad, alterando sus eficacias. Mientras la GPx es eficiente a bajas concentraciones de H₂O₂, la CAT lo es en altas concentraciones (Fernández *et al.*, 2009) y presenta una alta capacidad de reacción aunque tiene una baja afinidad por el sustrato; cuando la CAT presenta una actividad deficiente, ocurre una acumulación de H₂O₂ y OH⁻ (Céspedes *et al.*, 2008). Estudios en ratones carentes de CAT y que simultáneamente se les restringió la vitamina E mostraron una elevada

incidencia de tumores de mama (Karihtala y Soini 2007). A diferencia de la enzima SOD, la CAT se sintetiza constantemente sin importar la demanda fisiológica o la concentración de un sustrato, y por lo tanto no se puede inducir por agentes oxidantes o citoquinas. Existen tres tipos de SOD de acuerdo al ion metálico que actúa como su cofactor y su ubicación celular: Zn/Cu-SOD intracelular, Zn/Cu-SOD extracelular y Mn-SOD mitocondrial. La función de la Mn-SOD es de las más importantes dada su localización en la mitocondria donde la producción de RL es alta. Estudios en ratones mostraron que de los 3 tipos de SOD, la carencia de Mn-SOD puede inducir acidosis metabólica severa, degeneración de neuronas y de los miocitos cardiacos, y muerte. Mientras que las Cu/ZnSOD y la SOD extracelular no parecen ser esenciales, se ha descrito que esta última en la hipertensión incrementa su actividad (Céspedes *et al.*, 2008) (ver tabla 1).

7. Estrés oxidativo en el endotelio y su progresión a la disfunción endotelial

Cada factor de riesgo que afecta al endotelio, como la DM, el tabaquismo, la hipertensión y la obesidad, provocan la misma alteración: una mayor producción de RL y ERO (Esposito *et al.*, 2006).

Las alteraciones del metabolismo que son generadas por el EO afectan la función normal del endotelio, presentándose un desbalance de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras (Céspedes *et al.*, 2008), alterando la regulación del flujo sanguíneo, la adhesión leucocitaria, la agregación plaquetaria, la producción de proteínas de choque térmico y el control de crecimiento celular, resultando en una perturbación del diámetro y remodelado vascular que implica la alteración de las propiedades anticoagulantes y antiinflamatorias (Zalba *et al.*, 2001; Madrigal

Tabla 1. Principales antioxidantes (Avello M. y M. Suwalsky, 2006; Karihtala P. y Y. Soini, 2007; Fernández J. M. *et al.*, 2009)

Principales antioxidantes enzimáticos			
Enzima	Característica	Ubicación	Reacción que cataliza
SOD	• Cu/ZnSOD (dímero)	• Núcleo, citoplasma	2 O ₂ ⁻ + 2H ⁺ → ^(SOD) → H ₂ O ₂ + O ₂
	• MnSOD (tetramero)	• Matriz mitocondrial	
	• Extracelular (glucoproteína tetramérica con Cu y Zn)	• Es secretada fuera de la célula	
CAT	• Hemoproteína de 4 subunidades	• Peroxisomas	2 H ₂ O ₂ → ^(CAT) → 2 H ₂ O + O ₂
GPx	• c GSH-Px (tetramero)	• Citosólica	H ₂ O ₂ + 2 GSH → ^(GPx) → GSSG + 2 H ₂ O
	• ph GSH-Px (monomero)	• GPx fosfolípido	
	• e GSH-Px (tetramero)	hidroperóxido	
	• gi GSH-Px (tetramero)	• Intracelular	
	• ID I, ID II, ID III.	• Gastrointestinal • Tipos I, II y III de Iodotironina deiodinasas	

SOD: Superóxido dismutasa, CAT: Catalasa y GPx: Glutatión peroxidasa

et al., 2009). Existe menor biodisponibilidad del vasodilatador NO, debido a una disminución en su síntesis o a un aumento en la velocidad con la que se degrada (Obregón, 2007; Vittone y Mundiña, 2008) alterándose el mecanismo de relajación vascular y es afectada por la condición patológica específica padecida, su duración y la condición del lecho vascular (Esposito *et al.*, 2006). Adicionalmente, las ERO y RL estimulan el NF- κ B que da lugar a la transcripción de citoquinas (TNF- α y otras moléculas de adhesión como P-selectina, E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1) (Nácher, 2007; Madrigal *et al.*, 2009) y el factor inducible por hipoxia (HIF-1) que activa la transcripción de factor de crecimiento del endotelio vascular y endotelina-1. Esta cascada de señales en conjunto aumentan la lipoperoxidación, la inflamación y propician la lesión endotelial (Nácher, 2007).

La función vasodilatadora del endotelio se observa notablemente disminuida en individuos con factores de riesgo predisponentes de aterosclerosis, hipertensión, DM y en enfermedades como la insuficiencia cardíaca. Mediante el uso de marcadores como el factor relajante derivado del endotelio, se observa una correlación entre grado de DE y la presencia de lesiones coronarias de cualquier severidad (Zalba *et al.*, 2001; García *et al.*, 2003). La alteración de la vasodilatación es de origen multifactorial y es afectada por la condición patológica específica padecida, su duración y la condición del lecho vascular. Adicionalmente, existen claras evidencias que en la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la aterosclerosis, la DM y la insuficiencia cardíaca, la biosíntesis de NO es normal, pero su biodisponibilidad está reducida debido a una inactivación oxidativa por la producción excesiva de O_2^- en la pared vascular (Zalba *et al.*, 2001).

El hecho de que el EO sea el resultado de patologías como la resistencia a la insulina, la DM tipo 2 y la ECV, explica el estado inflamatorio progresivo manifestado que a su vez incrementa el EO al que se somete el organismo. Esposito *et al.* (2006) observaron una clara asociación al incremento EO y la DE en síndrome metabólico y resistencia a la insulina, que amplifica el conjunto de alteraciones metabólicas y vasculares.

8. El estrés oxidativo y la aterosclerosis

Se ha revisado que las ERO pueden desarrollar la aterosclerosis que es una enfermedad asintomática, compleja y multifactorial que se desarrolla en la pared arterial y ocurre en respuesta a diferentes formas de agresión sobre el endotelio, desencadenando una inflamación y fibrosis (Ford *et al.*, 2008; Sima *et al.*, 2008). El modelo más aceptado actualmente acerca del proceso involucra a una DE como primera etapa causada por oxidación de los componentes de la pared

endotelial, presentándose la deficiencia de NO que facilita la vasoconstricción, la proliferación de células musculares lisas, la agregación plaquetaria y la adhesión de leucocitos. El proceso patológico puede originarse por la lesión endotelial y la progresión del proceso patológico es consecuencia de sustancias mediadoras de la inflamación y otras células sanguíneas: plaquetas, macrófagos y linfocitos (Ira, 2003) que llegan a la lesión y originan la placa ateromatosa, que se debilita por las MMP, para terminar en su eventual ruptura y los eventos cardiovasculares. Aún falta vislumbrar muchas cosas por lo que hasta el modelo más avanzado se puede considerar incompleto (Ford *et al.*, 2008).

La isquemia y reperfusión significan un posible daño al tejido cardíaco, pues en exposiciones prolongadas se induce lipoperoxidación (Milei *et al.*, 2005) y oxidación de las LDL y su fracción proteica que corresponde a las apolipoproteínas Apo B100 y Apo E y evita que las LDLox sean reconocidas por sus receptores hepáticos y celulares, comportándose como neoantígenos. Así que la vía que sigue el organismo es fagocitarlas y esto propicia un estado aterosclerótico. Además la inflamación y el daño que sigue a la isquemia reperfusión activa el HIF-1 y se produce la lipoperoxidación de ácidos grasos poliinsaturados, como el araquidónico, por un mecanismo independiente de las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 y que conduce a la formación de isoprostanos tipos p6F2 y F2 que actúan como vasoconstrictores e inductores de mitogénesis en las células musculares lisas (Closs, 2003; González *et al.*, 2005; Christie, 2009). Además se asocian al síndrome hepatorenal por un mecanismo de eliminación de tóxicos y también se asocian a una disminución del flujo sanguíneo renal.

Las LDLox al interactuar con el receptor LOX-1 producen apoptosis al elevar la producción de O_2^- en la mitocondria y generan EO celular que activa la transcripción del NF- κ B y al receptor apoptótico AP-1 (Kataoka *et al.*, 2001; Kita *et al.*, 2001), se disminuyen los niveles de Bcl-2 y se induce la producción de Bax modificada, que en conjunto da como resultado la liberación del citocromo C en la membrana mitocondrial, provocando apoptosis (Kataoka *et al.*, 2001; Muntané *et al.*, 2007). Por lo que LOX-1 funciona como un mediador entre el incremento LDLox y la inducción de apoptosis (Kataoka, 2001). De forma similar las ERO activan la producción de p53, encargada de la activación de Bax modificada (Cheng *et al.*, 2007).

Diversos factores que aumentan el EO propician el desarrollo de aterosclerosis, por ejemplo en la obesidad, se observa la presencia en hígado de esteatosis, inflamación y fibrosis (esteatohepatitis), la cual también está presente en casos de cirrosis alcohólica, implicando que en la obesidad,

también existe un EO a nivel hepático y sanguíneo que genera resistencia a la insulina. Otra observación son los niveles bajos de ácidos grasos poliinsaturados omega 3, atribuible a una destrucción por las ERO (Coddou, 2006). En la DM tipo 2, la hiperglucemia favorece una interacción espontánea no enzimática de azúcares reductores con los grupos amino de las proteínas, ocurriendo la glucosilación de proteínas, cuya formación es irreversible e incrementa el EO. Reflejándose en altos niveles de lipoperoxidación y menor actividad enzimática de SOD, CAT y GPX. Estos mismos niveles están asociados a factores prooxidantes como tabaquismo, ingesta excesiva de bebidas alcohólicas, sedentarismo y número de horas de sueño disminuido (Blanco *et al.*, 2004).

Conclusiones

El EO generado a partir de ERO y RL condiciona un ambiente de estrés celular donde se ven afectadas múltiples estructuras y mecanismos de la célula. En la DE ocasionada por el EO ocurre una agresión a las células que conforman el endotelio, éstas responden al estímulo mediante la modificación de sus funciones normales y de la actividad ante el NO, trastornando la función normal del endotelio y la expresión de moléculas de superficie, estimulando la vasoconstricción, eventos inflamatorios y trombóticos que generan y que también son consecuencia de aterosclerosis. El número de hallazgos de investigaciones se incrementa día con día, elucidando la asociación de una producción aumentada de ERO con los mecanismos de desarrollo de aterosclerosis y ésta como la generadora de ERO, implicando un EO y que su origen y progresión se debe a múltiples factores endógenos y exógenos, por lo que es importante su estudio simultáneo para futuras terapias y formas de prevención.

En la población mexicana las ECV tienen una alta incidencia, en el Estado de México las principales causas de mortalidad en el 2009 en edad productiva y post-productiva fueron: DM, enfermedades isquémicas del corazón e infarto al miocardio. La incidencia de los factores de riesgo en adolescentes fueron: tabaquismo 25%, sobrepeso y obesidad 35.5%; en los adultos mayores 20 años fueron: tabaquismo 34.5%, sobrepeso y obesidad de mujeres 71.9% y hombres 66.7% (Olaiz *et al.*, 2006; ISEM, 2009). Esto representa un importante problema de salud pública al que debemos tomar atención. Para solucionarlo es importante atacar las causas que lo predisponen y conocer su evolución. El diagnóstico y tratamiento de la enfermedad deben ser enfocados en las diferentes etapas del proceso, como el inicio de la agresión vascular y la estabilización de la placa vulnerable. Para lograr este objetivo se pueden abordar diversos enfoques: a) la identificación de nuevos biomarcadores para lesiones ateroscleróticas que permitan facilitar su prevención temprana mediante un perfil de riesgo individualizado y terapias adecuadas; b) la modulación de la respuesta inflamatoria mediante modificaciones de sus mediadores y elementos responsables de la evolución e inestabilidad de la placa, como las citoquinas, las MMP, el bloqueo de la migración a la íntima de las células musculares lisas, inhibidores de receptores, hipolipemiantes, antihipertensivos y antiinflamatorios.

El enfoque más simple y económico es la modificación del estilo de vida que incluya una dieta balanceada con mayor ingesta de AOX y actividad física adecuada, que en conjunto, representan una excelente medida preventiva para disminuir el desarrollo de aterosclerosis y sus consecuencias. Ya que el futuro es muy desalentador, tendremos más enfermos y menor presupuesto para atenderlos.

obte

Bibliografía

- Aller, M. A.; L. J. Arias; A. Cruz y J. Arias (2007). "A way to Understanding the Evolution of Portal: Inflammation Hypertension", *Theoretical Biology and Medical Modelling*, Vol. 44, Núm. 4. <<http://www.tbiomed.com/content/pdf/1742-4682-4-44.pdf>>
- Arranz, C. (2006). "Disfunción endotelial en la HTA", *Boletín del Consejo Argentino de HTA*, Vol. 7.
- Avello, M. y M. Suwalsky (2006). "Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección", *Atenea (Concepto)*, Núm. 494.
- Blanco, R., M. Ruiz; M. A. Sánchez y V. M. Mendoza (2004). "Lipoperoxidos, actividad antioxidante y factores pro-oxidantes en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2", *Bioquímica*, Vol. 29, Núm. 4.
- Bonet, L. y M. Nava (2002). "Estrés oxidativo y algunas formas de insuficiencia renal aguda", *Bioquímica*, Vol. 27, Núm. 1.
- Ceballos, G., I. Ramírez; C. C. Calzada e I. M. Olivares (2006). "Disfunción endotelial y estrés oxidativo", *Revista de Endocrinología y Nutrición*, Vol. 14, Núm. 4.
- Céspedes, E., G. Ponte; G. Riverón y J. A. Castillo (2008). "Marcadores de estrés oxidativo en pacientes hipertensos de una población rural en provincia Habana", *Revista Cubana de Investigaciones Biomédica [En Línea]*, Vol. 27, Núm. 1. <http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol27_1_08/ibi02108.htm> (17 de julio de 2009).

- Chen, J.; Y. Liu; L. Hongmei; P. L. Hermonat y J. L. Mehta (2006). "Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) transcriptional regulation by Oct-1 in human endothelial cells: implications for atherosclerosis", *Biochem J*, Vol. 393, Núm. 1.
- Cheng, J.; R. Cui; C. Chen y J. Du (2007). "Oxidized Low-Density Lipoprotein Stimulates p53-Dependent Activation of Proapoptotic Bax Leading to Apoptosis of Differentiated Endothelial Progenitor Cells", *Endocrinology*, Vol. 148, Núm. 5.
- Christie, W. W. (2009). "Isoprostanes: Chemistry and Biology", *Scottish Crop Research Institute* [En Línea], 12 de septiembre de 2009, Dundee. <<http://www.lipidlibrary.co.uk/Lipids/eicisop/file.pdf>> (3 de octubre de 2009).
- Cizek, S. M.; S. Bedri; P. Talusan; N. Silva; H. Lee y J. Stone (2007). "Risk Factors for Atherosclerosis and the Development of Pre-Atherosclerotic Intimal Hyperplasia", *Cardiovasc Pathol*. Vol. 16, Núm. 6.
- Closs, M. C. (2003). "Antioxidantes y marcadores del stress oxidativo", <http://www.druco.es/descargas/Antioxidantes_y_Marcadores_del_Stress_Oxidativo.pdf> (21 de octubre de 2009).
- Coddou, C. (2006). "El estrés oxidativo asecha a los obesos", Universidad de Chile Facultad de Medicina [En Línea], 06 de noviembre de 2006, Santiago. <http://www.med.uchile.cl/noticias/2006/noviembre/estres_oxidativo.html> (17 de julio de 2009).
- Cruz, M. A. (2007). "Enfermedades cardiovasculares generan 25 mil decesos cada año", La Jornada [En Línea], 16 de septiembre de 2007, México. <<http://www.jornada.unam.mx/2007/09/16/index.php?section=sociedad&article=027n1soc>>. (12 de julio de 2009).
- Erijman, M. O. y S. Litovsky (2007). "Aspectos fisiopatológicos y moleculares en la remodelación de la matriz extracelular vascular", *Rev. Argent. Cardiol*, Vol. 75, Núm. 2.
- Espada, G. (2003). "Lupus Eritematoso Sistémico (LES) de Inicio Juvenil: Aterosclerosis y enfermedad vascular". *Reumatología*, Vol. 19, Núm. 2.
- Espugues, J. V. y M. D. Barrachina (2004). "Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de las plaquetas", en *Florez, J. Farmacología Humana*. 4ª Ed., Barcelona, Masson.
- Esposito, K.; M. Ciotola; D. Giugliano *et al.* (2006). "El Estrés Oxidativo Presente en el Síndrome Metabólico Explicaría el Elevado Riesgo Cardiovascular", *Journal of Endocrinological Investigation*. Vol. 29, Núm. 9. <<http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/cardioweb755.htm>> (Accesado el 17 de octubre de 2009).
- Fernández, J. M.; M. E. Da Silva e I. Tuñez (2009). "Estrés oxidativo inducido por el ejercicio". *Rev Andal Med Deporte*. Vol. 2, Núm. 1.
- Ferrer, A. M.; F. Rodríguez; P. González; D. Díaz y G. Núñez (2009). "Obesidad, hipertensión y tabaquismo: señales ateroscleróticas tempranas en adolescentes de la secundaria básica 'Guido Fuentes'", *Rev. Cubana Inv. Bioméd*. Vol. 28, Núm. 2.
- Ford, M. A.; T. G. Allison y A. Lerman (2008). "New Approaches to the Concept of Primary Prevention of Atherosclerosis", *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. Vol. 10.
- García, D.; R. García; J. García; A. Concepción y A. Peix (2003). "Diagnóstico preclínico de la aterosclerosis: función endotelial", *Rev. Cubana Med*. Vol. 42, Núm. 1.
- Gómez, A. (2005). "Inhibidores de la COX ¿hacia dónde vamos?", *Rev. Soc. Esp. Dolor* [En Línea], Vol. 12, Núm. 6, pp. 321-325. <http://revista.sedolor.es/imprimir.php?archivo=2005_06_01> (Accesado el 5 de agosto de 2009).
- González, L. G. E.; Z. E. Villamor y G. R. Jiménez (2005). "Efecto de los isoprostanos en la reactividad vascular pulmonar y sistémica durante el periodo neonatal". Tesis doctoral. Barcelona. Facultad de Medicina. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Radiología y Medicina Física.
- Gutiérrez, J. (2006). "¿Qué sabe usted acerca de... radicales libres?", *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Vol. 37, Núm. 4.
- Gutiérrez, R. D. (2007). "Aterosclerosis e inflamación anverso del daño renal 2", *Revista Electrónica de Portales Médicos* [En Línea], 7 de mayo de 2007. <<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/514/1/Aterosclerosis-e-inflamacion-anverso-del-dano-renal.html>> (Accesado el 12 de julio de 2009).
- Hayden, M. R. y Tyagi, S. (2002). "Intimal Redox Stress: Accelerated Atherosclerosis in Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. Atheroscleropathy", *Cardiovascular Diabetology* [En Línea]. Vol. 1, Núm. 3. <<http://www.cardiab.com/content/pdf/1475-2840-1-3.pdf>> (Accesado el 17 de julio de 2009).
- Hicks, J. J., Y. D. Torres y M. P. Sierra (2006). "Estrés oxidante. Concepto y clasificación", *Revista de Endocrinología y Nutrición*. Vol. 14, Núm. 4.
- Ibañez, B.; A. Pinero; M. Orejas y J. J. Badimón (2007). "Nuevas técnicas de imagen para la cuantificación de la carga aterosclerótica global", *Rev Esp Cardiol*. Vol. 60, Núm. 3.
- Ira, S. (2003). *Fisiología Humana*. 7ª ed., Editorial Mc Graw Hill, Madrid.
- ISEM (Instituto de Salud del Estado de México) (2009). *Principales Causas de Mortalidad*. Unidad de Información, Planeación y Evaluación. Departamento de Estadística. Programación. <<http://salud.edomexico.gob.mx/html/article.php?sid=205>> (13 de mayo de 2010).
- Karihtala, P. y Y. Soini (2007). "Reactive Oxygen Species and Antioxidant Mechanisms in Human Tissues and Their Relation to Malignancies". *APMIS*, Vol. 115, Núm. 2.

- Kataoka, H.; N. Kume; S. Miyamoto; M. Minami; M. Morimoto; K. Hayashida; N. Hashimoto y T. Kita (2001). "Oxidized LDL Modulates Bax/Bcl-2 Through the Lectinlike Ox-LDL Receptor-1 in Vascular Smooth Muscle Cells", *Thromb Vasc Biol.* Vol. 21.
- Kita, T.; N. Kume; M. Minami; K. Hayashida; T. Murayama; H. Sano; H. Moriwaki; H. Kataoka; E. Nishi; H. Horiuchi; H. Arai y M. Yokode (2007). "Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis". *Annals New York Academy of Sciences.* Vol. 947.
- Klouché, K.; M. Morena; B. Canaud; B. Descomps; J. J. Beraud y J. P. Cristol (2004). "Mechanism of in Vitro Heme-Induced LDL Oxidation: Effects of Antioxidants", *Eur J Clin Invest.* Vol. 34, Núm. 9.
- Lim, J.; L. Pérez; E. Guarda; A. Fajuri; E. Marchant; A. Martínez; R. Lazen; F. Del Valle; D. Hernández; A. Casanegra; M. Paz; A. M. Villalobos; M. Boncompite y F. Acevedo (2005). "Enfermedad periodontal en pacientes con síndrome coronario agudo", *Rev Méd Chile.* Vol. 133.
- Madrigal, J.; O. López; L. M. Blanco; B. Muñoz; P. Ramos; M. Van Ostrom; O. Meilhac; J. Baptiste; J. Egido y J. L. Martín (2009). "Las proteínas de choque térmico (heat shock proteins) como potenciales dianas terapéuticas en arteriosclerosis", *Clin Invest Arterioscl.* Vol. 21, Núm. 4.
- Mehta, J. L.; J. Chen; P. L. Hermonat; F. Romeo y G. Novelli (2006). "Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1): A critical player in the development of atherosclerosis and related disorders", *Cardiovascular Research.* Vol. 69.
- Martínez, E.; M. A. Sánchez y M. El Hafidi (2005). "Participación de la Mitocondria en el Desarrollo de Estrés Oxidativo en la Obesidad". *Bioquímica.* Vol. 30, Núm. 3.
- Mendoza, U.; J. C. García; P. L. Gastell y A. Amador (2005). "Xantina oxidoreductasa, propiedades, funciones y regulación de su expresión genética", *Rev. Cubana Invest Biomed* [En Línea], Vol. 24, Núm. 2. <http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol24_2_05/ibi07205.pdf> (Accesado el 17 de julio de 2009).
- Milei, J.; P. Forcada; C. G. Fraga; D. R. Grana; I. Tritto; Jannelli; M. Chiariello y G. Ambrosio (2005). "Lipoperoxidación de membranas y daño ultraestructural por estrés oxidativo en isquemia-reperusión miocárdica", *Rev Argent Cardiol.* Vol. 74, Núm. 1.
- Montaner, J.; J. Álvarez; A. Molina; A. Anglés; S. Abilleira; J. Arenillas y J. Monasterio (2001). "Matrix Metalloproteinase Expression is Related to Hemorrhagic Transformation After Cardioembolic Stroke". *Stroke.* Vol. 32, Núm. 12.
- Muntané, J.; R. González; I. Ranchal; J. A. Collado; L. M. López; C. Herencia A. Rodríguez; J. R. Muñoz y M. de la Mata (2007). "Mecanismos de lesión hepatocelular", *Rev Esp Enf Dig.* Vol. 99, Núm. 7.
- Nácher, M.; A. Serrano y J. M. Montserrat (2007). "Nuevos aspectos patogénicos en el síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño (SAHS)", *Arch Bronconeumol.* Vol. 43, supl. 2.
- Nagababu, E. y J. Rifkind (2004). "Heme Degradation by Oxygen Species", *Antioxid Redox Signal.* Vol. 6, Núm. 6.
- National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). (2004). "Workshop on oxidative stress/inflammation and heart" [En Línea]. 29 de 11 de 2004. <<http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/oxidative-stress.htm#executive>> (Accesado el 30 de mayo de 2009).
- Obrégón, S. (2007). "Fisiopatología de la hipertensión arterial. Fisiología del endotelio", Universidad Austral Facultad de Ciencias Biomédicas [En Línea]. <http://www.austral.edu.ar/biomedicas/pdf/070602_FISIOLOGIA_ENDOTE-LIO-ARRANZ.pdf> (Accesado el 17 de julio de 2009).
- Olaiz-Fernández, G.; J. Rivera-Dommarco; T. Shamah-Levy; R. Rojas; S. Villalpando-Hernández y M. Hernández-Ávila (2006). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006.* Instituto Nacional de Salud Pública.
- Pérez, M.; A. Alfonso y R. Rodríguez (2007). "Falsas expectativas de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2", *Revista Electrónica de Portales Médicos* [En línea], 3 de septiembre de 2007. <<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/658/1/Falsas-expectativas-de-los-antiinflamatorios-inhibidores-selectivos-de-la-COX-2.html>> (Accesado el 12 de julio de 2009).
- Reddy, P. K.; K. Reddy; A. Escoto y J. M. Cantu (2008). "Age-Related Correlation Between Antioxidant Enzymes and DNA Damage with Smoking and Body Mass Index", *The Journals of Gerontology.* Vol. 63A, Núm. 4.
- Rodríguez, A. y C. A. Delfín (2004). "Óxido nítrico. Su uso en el SDRA", *Rev Cub Med Int Emerg.* Vol. 3, Núm. 1.
- Rodríguez, G. A.; E. Regar; J. A. Schaar y P. W. Serruys (2005). "Nuevas tendencias en la evaluación de la placa vulnerable mediante técnicas de cateterismo", *Rev Esp Cardiol.* Vol. 58, Núm. 10.
- Rodríguez, J. M.; J. R. Menéndez y Y. Trujillo (2001). "Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo", *Rev Cubana Med Milit.* Vol. 30, Núm. 1.
- Rosell, A.; A. Ortega; J. Álvarez; I. Fernández; M. Ribó; C. A. Molina; E. Lo y J. Montaner (2006). "Increased Brain Expression of Matrix Metalloproteinase-9 After Ischemic and Hemorrhagic Human Stroke", *Stroke.* Vol. 37.
- Sánchez, N. (2008). "Enfermedad Cerebro Vascular en México. Epidemiología y pronóstico", *Revista Ministerio de Salud* [En Línea]. <<http://ministeriodosalud.um.edu>>

mx/displayFile.aspx?tipoItem=Archivoyextension=pdfyfile=277.pdf> (Accesado el 17 de julio de 2009).

Sima, A. V.; C. S. Stancu y M. Simionescu (2009). "Vascular Endothelium in Atherosclerosis", *Cell Tissue Res*, Vol. 335.

Toyokuni, S. y S. Akatsuka (2007). "Pathological Investigation of Oxidative Stress in the Post-genomic Era". <http://www3.interscience.wiley.com/journal/117991049/

abstract?CRETRY=1&SRETRY=0> (20 de agosto de 2009).

Vincent, H. K.; K. E. Innes y K. R. Vincent (2007). "Oxidative Stress and Potential Interventions to Reduce Oxidative Stress in Overweight and Obesity", *Journal Com-pilation*. Vol. 9, Núm. 6.

Vittone, L. y C. Mundiña (2008). "Endotelio Vascular e Hipertensión" en De la Serna, F. y H. Cingolani "Tratado de Cardiología

de la Federación Argentina de Cardiología" [En Línea]. (27 de Enero de 2009) <http://www.fac.org.ar/1/publicaciones/libros/tratfac/hta_01/endoteliO2.pdf> (Accesado el 17 de julio de 2009).

Zalba, G.; J. Beaumont; G. San José; U. Moreno; B. López; S. Ravassa; P. Muñoz; A. Fortuño; M. A. Fortuño y J. Díez (2001). "Estrés oxidativo vascular y disfunción endotelial". *Nefrología*. Vol. 21.

La revista donde los estudiantes universitarios discuten las ideas de la ciencia contemporánea

www.elementos.buap.mx

CIENCIA Y CULTURA
elementos
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Síguenos en:

f b

CIENCIA Y CULTURA
elementos
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Suscríbete:
Apartado postal 406,
Puebla, Pue., C.P. 72000
e-mail: elementos@siu.buap.mx