

## COMUNICACIÓN BREVE

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

# EL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

*Dr. Alberto Saldaña Bernabeu, Dra. Bárbara Elena García Triana, Dr. Antonio Enamorado Casanova y Dr. José Carlos García Piñeiro*

### RESUMEN

Se estableció como objetivo esclarecer las bases moleculares del mecanismo íntimo que conduce al desequilibrio entre la generación de radicales libres y las defensas antioxidantes del tejido renal en los pacientes que sufren una pérdida irreversible de la función renal. Los avances más recientes en este campo pueden tener profundas implicaciones en la terapéutica antioxidante de estos pacientes.

*Palabras clave:* estrés oxidativo, especies reactivas del oxígeno, radicales libres, insuficiencia renal, diálisis, vitamina E.

El balance oxidante-antioxidante ha sido estudiado ampliamente en los trastornos del sistema renal. Existe un gran número de investigaciones que avalan la importancia de conocer el estado oxidativo del tejido renal; de manera que la terapéutica antioxidante se convierte en un pilar central del tratamiento preventivo y curativo de las enfermedades del riñón.

Cuando se estudian los mecanismos fisiopatológicos básicos de los trastornos renales se aprecia que en todos están presentes factores que predisponen al desequilibrio oxidativo. Los fenómenos isquémicos o tóxicos que pueden dañar al túbulo de manera aguda, así como el daño glomerular de origen inmunológico, pueden acompañarse de la generación excesiva de especies

reactivas del oxígeno (ERO). Teniendo en cuenta la frecuencia e importancia de la progresión del daño renal hacia un estadio crónico irreversible en el que se requiere la aplicación del tratamiento dialítico, se decidió profundizar en la participación del estrés oxidativo en esta condición.

Se ha propuesto que el estrés oxidativo está involucrado en varios estados patológicos como enfermedades cardiovasculares, infecciosas, cáncer, diabetes y trastornos neurodegenerativos.<sup>1,2</sup> Estas enfermedades tienen mayor incidencia en la uremia y en particular en los pacientes sometidos a diálisis. Esto podría constituir una evidencia que apunta hacia la probable existencia de un aumento de la exposición a estrés oxidativo en el curso de un deterioro renal crónico.

## EL ESTATUS OXIDATIVO EN LA INSUFICIENCIA RENAL

El desplazamiento del equilibrio redox hacia la producción de ERO y otras toxinas urémicas de naturaleza oxidante, en relación con la capacidad de defensa antioxidante, está favorecido en el paciente con un fallo en la función renal por varios factores. Uno es que el paciente sometido a hemodiálisis (HD) por lo general está malnutrido, por lo que cuenta con reservas deficientes en vitaminas y minerales que tienen una importancia capital en los mecanismos de defensa antioxidante. Se ha demostrado una marcada disminución de vitamina E, ácido ascórbico y glutatión reducido en estos pacientes.<sup>3</sup> Además, la HD no logra corregir totalmente la toxicidad urémica y por el contrario el propio procedimiento tiene algunos efectos negativos. Se ha demostrado recién la acumulación de sustancias de naturaleza prooxidante en sangre y otros tejidos. Estos incluyen la homo-cisteína capaz de generar  $H_2O_2$  durante su metabolismo,<sup>4</sup> la carboximetil-lisina y la pentosidina. Estos compuestos se producen como consecuencia de la glicosidación y autoxidación de carbohidratos, lípidos y proteínas. Estos a su vez pueden provocar la activación de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y macrófagos capaces de generar grandes cantidades de ERO.<sup>5</sup>

Las consecuencias del desequilibrio redox también aparecen en la literatura. Uno de los efectos biológicos más estudiados del tratamiento dialítico es la peroxidación lipídica. Se ha demostrado un incremento de los lipoperóxidos en plasma y membranas de células sanguíneas de los pacientes que se someten a HD.<sup>6</sup> Se ha descrito también que la apoptosis de los leucocitos de sangre periférica, característica de estos pacientes, está asociada con el estrés oxidativo, por

depleción intracelular de grupos tiol. Todo esto contribuye a que el paciente avance hacia un empeoramiento progresivo.

## PERSPECTIVAS DEL TRATAMIENTO ANTIOXIDANTE

El cúmulo de evidencias fisiopatológicas que vinculan al tratamiento dialítico con el estrés oxidativo, ha inclinado a los investigadores a analizar el empleo de antioxidantes como parte del tratamiento de esta enfermedad.<sup>1,7</sup> Así, las nuevas estrategias de diálisis usan un enfoque antioxidante para garantizar una mayor protección ante el efecto prooxidante del procedimiento.<sup>8</sup> Tal es el caso del empleo de la vitamina E basado en su capacidad para frenar la peroxidación lipídica y la apoptosis asociada al estrés oxidativo. Una de estas técnicas utiliza la recirculación del dialisato suplementado con ácido ascórbico, a través de una suspensión de liposomas enriquecidos en vitamina E. A este método se le ha denominado hemolipodiálisis. Otra técnica consiste en cubrir la membrana de diálisis con vitamina E (membrana de diálisis modificada con vitamina E). Estos enfoques no convencionales de la terapia antioxidante en la hemodiálisis abren un campo inexplorado y ampliamente prometedor en la evolución de los biomateriales y la calidad de la diálisis.

Por otra parte, la administración de suplementos de vitamina E, en pacientes portadores de insuficiencia renal crónica puede disminuir los niveles de lipoperóxidos; aunque no se ha observado un descenso concomitante de los niveles plasmáticos de urea y creatinina ante esta intervención.<sup>9</sup>

La aplicación de hierro intravenoso en pacientes anémicos en HD lleva a una sobresaturación de la transferrina. Como consecuencia de esto el hierro libre, que participa en reacciones redox es capaz de

inducir la peroxidación lipídica. Se ha demostrado que en estos casos la administración de una dosis única de vitamina E de 1 200 UI, 6 h antes de la sección de HD, puede atenuar este fenómeno.<sup>10</sup> Teniendo en cuenta que el hierro intravenoso se aplica con gran frecuencia a pacientes en HD, este enfoque terapéutico puede proteger contra enfermedades degenerativas ligadas al estrés oxidativo a largo plazo.

Estos enfoques demuestran la necesidad del estudio aún más amplio y profundo del papel de los distintos metabolitos reactivos del oxígeno en la fisiopatología de los trastornos renales, así como del comportamiento de la capacidad antioxidante en estos estados. Nuevos hallazgos en este campo abrirían un camino promisorio a la terapéutica de la insuficiencia renal.

## SUMMARY

The objective of this paper was to clarify the molecular bases of the internal mechanisms leading to the imbalance of generation of free radicals and antioxidant defenses of renal tissue in patients suffering from irreversible loss of renal function. Recent advances in this field may have great implications on the antioxidant therapy to be applied to these patients.

*Key words:* oxidative stress, reactive oxygen species, free radicals, renal failure, dialysis, vitamin E.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lippa S, Colacicco L, Bondanini F, Calla C, Gozo ML, Ciccariello M, et al. Plasma levels of coenzyme Q(10), vitamin E and lipids in uremic patients on conservative therapy and hemodialysis treatment: some possible biochemical and clinical implications. *Clin Chim Acta* 2000;292:81-91.
2. Clermont G, Lecour S, Lahet J, Siohan P, Vergely C, Chevet D, et al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res* 2000;47:618-23.
3. Roselaar SE, Nazhat NB, Winyard PG, Jones P, Cunningham J, Blake DR. Detection of oxidants in uremic plasma by electron spin resonance spectroscopy. *Kidney Int* 1995;48:199-206.
4. Hasselwander O, Young IS. Oxidative stress in chronic renal failure. *Free Rad Res* 1998;29:1-11.
5. Miyata T, Fu MX, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C, Thorpe SR, Baynes JW. Antioxidation products of both carbohydrates and lipids are increased in uremic plasma: is there oxidative stress in uremia? *Kidney Int* 1998;54:1290-95.
6. Sharma AK, Arora M, Goyle A, Jain R, Gupta H, Gupta R. Lipid peroxide levels in chronic renal failure. *J Assoc Physicians India* 1999;47:296-7.
7. Akpolat T, Akpolat I, Ozturk H, Sarikaya S, Cosar AM, Bedir A. Effect of vitamin E and pentoxifylline on glycerol-induced acute renal failure. *Nephron* 2000;84:243-7.
8. Galli F, Canestrari F, Buoncristiani U. Biological effects of oxidant stress in haemodialysis: possible roles of vitamin E. *Blood Purif* 1999;17:79-94.
9. Vela C, Cristol JP, Ribstein J, Mimran A, Descomps B, Mourad G. Antioxidant supplementation and chronic renal transplant dysfunction. *Transplant Proc* 2000;32:427-8.
10. Roob JM, Khoschsorur G, Tiran A, Horina JH, Holzer H, Winklhofer-Roob BM. Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:539-49.

Recibido: 26 de marzo de 2003. Aprobado: 15 de octubre de 2003.

Dr. *Alberto Saldaña Bernabeu*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental. Habana del Este. Ciudad de La Habana. Telef. 8626243.