

EVALUACIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON RINITIS Y ASMA BRONQUIAL ALÉRGICA

Stress oxidative evaluation in patients with allergic rhinitis and bronchial asthma

Sebastián Ronchi¹, Gloria del Valle Dozo², Paola Ferrero³, Juan C. Muiño⁴

RESUMEN

Antecedentes. Las especies reactivas de oxígeno tienen un papel crucial en la patogenia de muchas enfermedades. Las especies reactivas de oxígeno se han documentado eficazmente en pacientes con enfermedades inflamatorias, en especial asma, pero se han reportado muy pocas investigaciones en sujetos con rinitis alérgica. **Objetivo.** Estudiar los niveles de marcadores redox en rinitis alérgica, y/o asma alérgica comparando con sujetos sanos sin patología aparente.

Material y métodos. Se estudiaron 21 pacientes con patología alérgica respiratoria, separados por padecimiento en 17 rinitis y 4 rinitis y asma y 12 controles sanos de similar edad 28±8,3 años y género similar de 50% de cada uno. Se estudiaron niveles de IgE total por ELISA, eosinófilos en sangre periférica y marcadores del estado redox tales como: grupos sulfhidrilos, nitritos, hidroperóxidos, productos avanzados de oxidación proteica (PAOP). La significación estadística fue de <0,05.

Resultados. El nivel de IgE sérica en pacientes con rinitis (R) y rinitis y asma (RA) fue 129,2±37,41 kU/l y en los controles 40,33±5,47 kU/l, p= 0,0056. La eosinofilia presentó en los alérgicos (n=21) 250,3±32,36 Eo por mm³ vs. controles (n=12) 80,92±26 Eo por mm³, p=0,0008.

Marcadores redox, presentaron para grupos sulfhidrilos libres, R y RA: 2,14±2,42 nM vs. 4,46±2,55 nM en controles (p=0,02). Para el resto de biomarcadores los resultados entre ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas: nitritos, 1,06±1,16 uM vs. 1±0,99 uM, p=0,94; hidrolipoperóxidos, 3,44±2,85 DO/ml vs. 3,56±2,99 DO/ml, p=0,97; hidroperóxidos, 0,13±0,33 DO/ml vs. 1,13±3,08 DO/ml, p=0,51; PAOP: 0,82±0,37 nM vs. 0,72±0,33 nM, p=0,57.

Conclusiones: En este estudio no se pudo demostrar indicios de daño oxidativo, pero sí observamos una disminución de la actividad antioxidante reflejada por la disminución de los niveles plasmáticos de grupos sulfhidrilos.

Palabras claves: rinitis, asma, IgE, eosinófilos, marcadores redox: grupos sulfhidrilos libres, nitritos, hidroperóxido lipídico, hidroperóxido, productos avanzado oxidación proteica (PAOP).

ABSTRACT

Rationale. Reactive oxygen species play a crucial role in the pathogenesis of many diseases. Reactive oxygen species have been documented effectively in patients with inflammatory diseases, especially asthma, but very little research has been reported in subjects with allergic rhinitis. **Objective.** To study the levels of redox markers in allergic rhinitis, and/or allergic asthma compared to healthy subjects with no apparent pathology.

Material and methods. 21 patients with respiratory allergic pathology were studied, separated by a condition in 17 rhinitis and 4 rhinitis and asthma and 12 healthy controls of similar age 28-8.3 years and similar gender of 50% of each. Total IgE levels were studied by ELISA, peripheral blood eosinophils, and redox state markers such as sulfhydryl groups, nitrites, lipid hydro peroxide, hydro peroxide, advanced protein oxidation products (APOP). The statistical significance was <0.05.

Results. Serum IgE level was in patients with rhinitis and rhinitis and asthma, 129.2±37.41 kU/l, at the controls 40.33±5.47 kU/l, p= 0.0056. Eosinophilia presented in the allergies (n=21) 250.3±32.36 Eo per mm³ vs. controls (n=12) 80.92±26 Eo per mm³, p=0.0008.

Redox markers, presented for groups of free sulfhydryl, R and RA: 2.14±2.42 nM versus 4.46±2.55 nM, in controls, p=0.02; for all other biomarkers, the results between the two groups showed no statistically significant differences: nitrites, 1.06±1.16 uM versus 1±0.99, uM, p= 0.94; hydro lipid peroxide, 3.44±2.85 DO/ml versus 3.56±2.99 DO/ml, p=0.97; hydroperoxide, 0.13±0.33 DO/ml versus 1.13±3.08 DO/ml, p=0.51; PAOP: 0.82±0.37 nM versus 0.72±0.33 nM, p= 0.57.

Conclusions: In this study, no evidence of oxidative damage could be shown, but if we observe a decrease in antioxidant activity reflected by decreased plasma levels of sulfhydryl groups.

Key words: rhinitis, asthma, IgE, eosinophils, redox markers: groups of free sulfhydryl, nitrites, hydro lipid peroxide, hydroperoxide, advanced protein oxidation products (APOP).

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2020;51(1):027-032

1. Ex residente Servicio Cátedra de Alergia e Inmunología. Hospital Nacional de Clínicas FAC Cs MED UNC.
2. Profesora Asociada de Alergia e Inmunología UAMIHNC, Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología. Hospital Nacional de Clínicas, FAC CS MED UNC. Directora Centro Formador de la Especialidad Alergia e Inmunología y Directora Académica de la Especialidad Alergia e Inmunología. SEC Graduados en Ciencias de la Salud FAC CS MED UNC
3. Bioquímica; Especialista en Inmunología, Jefa de Servicio Laboratorio de Inmunología. Hospital Nacional de Clínicas, FAC CS MED UNC
4. Director Centro Formador de la AAA&I de Córdoba. Presidente del Comité de la Especialidad Alergia e Inmunología, Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba. Especialista en Alergia e Inmunología. Especialista en Medicina Interna

Correspondencia: secretaria@aaaic.org.ar.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 21/08/2019 | Aceptado: 14/02/2020

Niveles de IgE sérica por ELISA en pacientes con Rinitis, Rinitis y Asma vs Controles

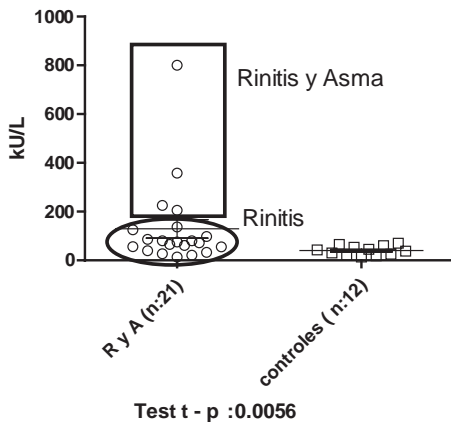


Figura 1. Niveles de IgE sérica en riniticos, riniticos/asmáticos vs controles ($p=0,0056$).

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) es una de las enfermedades alérgicas más comunes a nivel mundial y generalmente persiste durante toda la vida. Se ha estimado que la prevalencia de RA autoinformada es de aproximadamente 2% a 25% en niños y de 1% a más de 40% en adultos. Reduce la calidad de vida y el rendimiento escolar y laboral, y es un motivo frecuente de visitas a consultorios en la práctica general¹.

Los síntomas clásicos de RA son picazón nasal, estornudos, rinorrea y congestión nasal. Los síntomas oculares también son frecuentes; la rinoconjuntivitis alérgica se asocia con picazón y enrojecimiento de los ojos y lagrimeo. Otros síntomas incluyen picazón del paladar, goteo nasal y tos¹.

La RA frecuentemente se asocia al asma bronquial, que se encuentra en el 15% al 38% de los pacientes con RA, y los síntomas nasales están presentes en el 6% al 85% de los pacientes con asma. Además, la RA es un factor de riesgo para el asma y la RA moderada-severa no controlada afecta el control del asma. Esto se debe a que comparten la misma vía respiratoria².

En los últimos años se han publicado estudios que relacionan la rinitis alérgica y al asma bronquial con la presencia del estrés oxidativo (EO), cuyo papel estaría involucrado tanto en la fisiopatogenia como en la progresión de estas enfermedades³⁻⁷.

Las especies reactivas de oxígeno (ERO), comprenden iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Son moléculas o átomos altamente reactivos debido a la presencia de una capa de electrones de valencia no apareadas³.

Estas especies se forman de manera natural como subproducto del metabolismo normal del oxígeno y tienen un importante papel en la señalización celular. Normalmente

Niveles de eosinófilos en sangre periférica en Rinitico, Riniticos/Asmáticos y controles

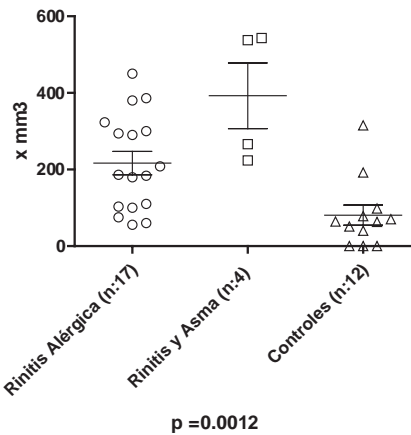


Figura 2. Niveles de eosinófilos en sangre periférica en pacientes afectados con rinitis, rinitis/asma y controles sanos (Kruskal Wallis $p=0,0012$).

las células son capaces de defenderse contra los daños de las ERO mediante el uso de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la catalasa y el glutatión peroxidasa; también por un mecanismo antioxidante no enzimático, con sustancias tales como glutatión, ácido úrico, ácido ascórbico, grupos tioles (-SH), entre otras moléculas⁴. Cuando la producción de ERO sobrepasa los mecanismos antioxidantes del organismo se genera lo que se denomina EO⁴. Esta situación lleva a efectos nocivos sobre los componentes celulares como lípidos, proteínas y ADN, asociándolo con una serie de afecciones que incluyen inflamación, obesidad, enfermedades neurodegenerativas y cáncer, entre otras³. Las células del sistema inmune, debido a una mayor producción de ERO, son en sí mismas particularmente sensibles al EO, creando un círculo vicioso para la producción de mediadores inflamatorios y apoyando un estado prooxidante⁸.

Se ha demostrado que la generación de ERO en un grado que sobrepasa las defensas antioxidantes es fundamental para la amplificación de la inflamación en las enfermedades alérgicas⁹. Los grupos sulfhidrilos (-SH) juegan un importante papel en los mecanismos antioxidantes formando, por ejemplo, tioles de cisteína (Cys) y glutatión (GSH); la oxidación excesiva puede agotar estos mecanismos llevando a una mayor susceptibilidad al daño celular. Este estudio pretende valorar el estado redox en pacientes riniticos y asmáticos a través de la medición biomarcadores de daño oxidativo y particularmente de los niveles de -SH, como reflejo del mecanismo antioxidante no enzimático.

OBJETIVOS

Objetivo principal: evaluar el EO en pacientes afectados de rinitis y/o asma alérgica.

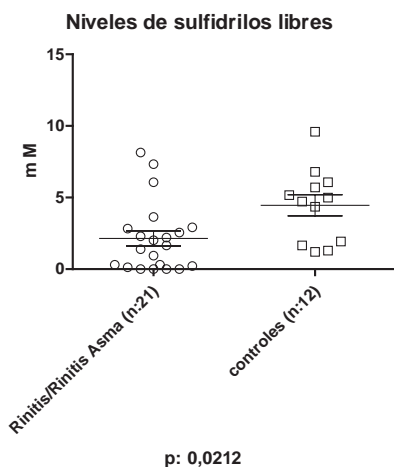


Figura 3. Niveles de valores de grupos sulfhidrilos en rinitis, rinitis/asmáticos vs. controles (Mann Whitney test $p=0,0212$).

Objetivos específicos:

- Comparar niveles plasmáticos de biomarcadores de EO entre pacientes con rinitis y/o asma alérgico y sujetos sanos.
- Valorar el estado antioxidante de los pacientes con rinitis y/o asma *versus* sujetos sanos.
- Determinar la relación entre severidad de la rinitis y asma bronquial con los niveles de los biomarcadores de EO.

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño fue de tipo observacional, de corte transversal. La población de estudio fueron aquellos afectados de rinitis y/o asma alérgica cuya muestra se obtuvo de los pacientes diagnosticados en el Servicio-Cátedra de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas de la ciudad de Córdoba, en el período agosto-diciembre del 2017. Se obtuvieron muestras de sangre venosa de un total de 33 voluntarios; 21 con rinitis y/o asma alérgica y 12 sujetos control. Se contó para ello con el consentimiento informado.

El diagnóstico de RA se basó en criterios clínicos, según la guía ARIA: presencia de rinorrea acuosa, estornudos, prurito nasal, obstrucción nasal. Se la clasificó según tiempo y severidad de síntomas en intermitente, persistente leve, persistente moderada-severa². Se realizaron pruebas cutáneas con aeroalérgenos domésticos y pólenes. Para el diagnóstico y severidad de asma bronquial se siguieron los criterios de la guía GINA. Además se realizaron análisis de laboratorio con determinación de niveles IgE total por ELISA y de eosinófilos en sangre periférica por hemocitometría.

Los sujetos se dividieron en 2 grupos: grupo 1, pacientes con rinitis alérgica y/o asma; grupo 2, sujetos sanos.

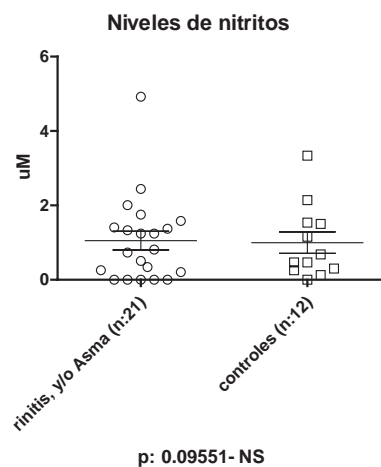


Figura 4. Niveles de nitritos en rinitis y rinitis y asma vs controles; sin diferencias significativas (Mann Whitney test $p=0,09551$).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: que cumplieran con los criterios clínicos de rinitis alérgica y/o asma según las guías clínicas internacionales ARIA y GINA, respectivamente; pruebas cutáneas positivas, mayores de 18 años y menores de 65 años; por último, que hubieran leído el consentimiento informado y aceptado participar. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: que sean menores de 18 años o mayores de 65 años; los que presentaran al momento del estudio diagnóstico de enfermedad crónica como ser, aterosclerosis, enfermedad autoinmune, cáncer, diabetes mellitus; los que al momento de la extracción de sangre estén cursando con alguna patología inflamatoria aguda (infecciones microbianas, traumatismos, quemaduras extensas), varicocele; se excluyeron también embarazadas, lactancia materna, obesidad, tabaquistas activos o pasivos, y a los que no aceptaron participar del estudio.

La sangre de los sujetos objeto de estudio se extrajo mediante punción de una vena superficial del pliegue del codo, previa colocación de un torniquete en el brazo. Un volumen de 10 ml de sangre, con anticoagulante EDTA-K2, inmediatamente se centrifugó a 3000 r.p.m. por 10 minutos a 25°C, se separó el plasma y se conservó a -20 °C hasta su procesamiento.

ANÁLISIS DE MARCADORES DEL ESTADO REDOX

Grupos sulfhidrilos: para determinar los grupos sulfhidrilos (-SH) libres en las muestras se utilizó el reactivo de Ellman o DTNB 5,5'-ditio-bis(ácido 2-nitrobenzoico) (Sigma-Aldrich Co., EE.UU.), el cual reacciona con un grupo -SH de las proteínas en condiciones alcalinas suaves (pH: 7-8) para producir un disulfuro mixto y ácido 2-nitro-5-tiobenzoico (NTB), un producto de color amarillo medible a 412 nm (Boyne y Ellman, 1972). Diez μ l de

TABLA 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes y controles.

Características	Casos (n=21)	Controles (n=12)
Edad, media (EE)	28,19 (8,81)	27,91 (7,87)
Sexo, n (%)		
Femenino	10 (48)	6 (50)
Masculino	11 (52)	6 (50)
Diagnóstico, n		
Rinitis perenne	17	-
Rinitis y asma	4	-

plasma sanguíneo se mezclaron con 190 μ l de DTNB 0,1 mM (solvente: Tris-HCl 0,1 M pH 7,5) y se incubaron por 1 hora a temperatura ambiente previo a la medición de absorbancia en espectrofotómetro. Posteriormente, la determinación de los grupos sulfhidrilos libres se calculó como mg de N-acetilcisteína por mg de albúmina, para lo cual se restaron los blancos correspondientes a las lecturas obtenidas y se interpolaron los valores estandarizados por proteínas contenidas en la muestra con una curva de estándar ($R_2 > 0,97$) realizada con 0,032-1,02 μ g N-acetilcisteína¹⁵.

Nitritos: la producción enzimática de óxido nítrico (NO), dependiente de la NO-sintasa (EC 1.14.13.39; reacción: L-arginina + n NADPH + n H⁺ + m O₂ = L-citrulina + NO + n NADP⁺), fue evaluada midiendo nitritos (producto estable de la reacción de NO con oxígeno) por la reacción de diazotización de Griess (Green y cols., 1982). A cada muestra (pozo: células en medio de cultivo) se agregó igual volumen del reactivo de Griess, en el siguiente orden: 1 parte de sulfanilamida al 1% en HCl 0,1 N y 1 parte de dihidrocloruro de naftil-etilendiamina al 0,1%, incubando a temperatura ambiente por 15 minutos, antes de la cuantificación colorimétrica a 550 nm. La concentración de nitritos fue calculada usando una curva estándar de NaNO₂ y expresada como porcentaje respecto a control tras estandarizar por el contenido de muestra¹⁰.

Hidroperóxidos: se estudió la formación de hidroperóxidos (HP: fracciones acuosas y lipídicas), productos genéricos de la oxidación tisular, de acuerdo a lo realizado anteriormente (Soria y cols., 2008). El procedimiento, basado en la capacidad de los HP de oxidar Fe²⁺ a Fe³⁺ en condiciones de pH bajo formando luego un aducto coloreado a 560 nm con naranja de xileno (XO) (Erel, 2005), en suspensiones celulares en placas de 96 pozos. Diez μ l de muestra se trataron con 100 μ l de cromógeno y se incubaron 30 minutos a temperatura ambiente. El cromógeno era sulfato amonio ferroso 25 mM en ácido sulfúrico 2,5 M reconstituido (1:100) con solución acuosa de sorbitol 100 mM y XO 0,125 mM para AHP, o con solución de hidroxitolueno butilado 4 mM y XO 0,125 mM en metanol al 90% para LHP. Finalmente, se calcularon los porcentajes respecto a la absorbancia de los correspondientes controles^{11,12}.

Productos avanzados de oxidación proteica (PAOP): se estudió el daño en la estructura de las proteínas plasmáti-

TABLA 2. Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con rinitis y/o asma y controles.

Marcadores	Pacientes	Controles	p
Lipoperóxidos (DO/mL)	3,44 \pm 2,85	3,56 \pm 2,99	0,97
Hidroperóxidos (DO/mL)	0,13 \pm 0,33	1,13 \pm 3,08	0,51
Grupos sulfhidrilos libres (mM)	2,14 \pm 2,42	4,46 \pm 2,55	0,02
Productos avanzados nM.	0,82 \pm 0,37	0,72 \pm 0,33	0,57
Nitritos (μ M)	1,06 \pm 1,16	1 \pm 0,99	0,94

cas por acción de ERO y del nitrógeno mediante determinación espectrofotométrica de PAOP a 340 nm en condiciones ácidas y en presencia de yoduro de potasio, siguiendo la transformación de los iones I⁻ a I₂ que provocan los PAOP y utilizando como patrón de referencia a cloramina T. Para ello se colocó la muestra junto con solución PBS 0,015 M, KI 1,16 M y ácido acético en relación 4:16:1:2. La concentración de PAOP fue calculada de acuerdo a la ecuación de la curva de estándar y expresada como μ M de equivalentes de cloramina T^{13,14}.

Todos los procedimientos aplicados a las muestras de plasma humano y los análisis correspondientes fueron realizados en el marco del STAN: Asesoramiento y asistencia técnica en farmacología y nutrición, en el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA, UNC - CONICET).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron expresados como media \pm error estándar (EE) de \geq tres experimentos separados realizados en triplicado. Para la comparación de las medias se empleó el test de Wilcoxon, prueba t de student, considerando como significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron utilizando el software InfoStat 2012 (Grupo InfoStat, Argentina) / además corroborado con Grafpad Prism 7.

RESULTADOS

Se reclutaron 33 adultos para este estudio. Según las manifestaciones clínicas, 17 presentaron el diagnóstico de rinitis perenne (81%) y 4 de rinitis y asma asociado (19%), El resto de los estudiados (n=12) fueron controles sanos. Su edad fue 28,09 \pm 8,37 años, rango entre 45 y 19 años.

Según el grado de severidad, 13 pacientes con rinitis presentaron severidad leve y 3 casos moderado-severo. Por otra parte, en aquellos que tenían el diagnóstico de rinitis y asma asociado, 2 casos eran moderada-severa; 1 caso persistente leve y 1 caso intermitente (Tabla 1).

El nivel de IgE sérica fue más alto en pacientes con rinitis y con rinitis y asma (129,2 \pm 37,41 kU/l) que en los controles (40,33 \pm 5,47 kU/l; $p=0,0056$). Separando rinitis, esta presentó: 77,11 \pm 12,31 kU/l vs. rinitis y asma 350,18 \pm 163,2; $p < 0,0001$. Esta es una diferencia muy significativa, que hace que el asma en general tenga niveles mayores de IgE sérica que la rinitis alérgica en sí (Figura 1).

La eosinofilia presentó diferencias significativas entre to-

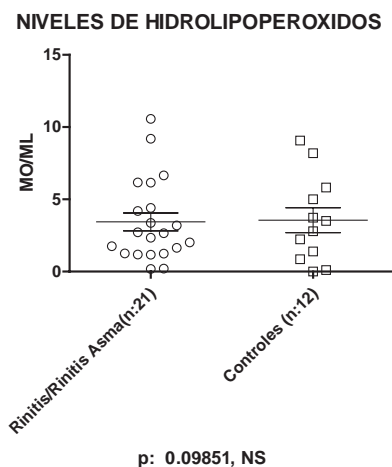


Figura 5. Niveles de hidrolipoperoxidos en rinitis/asmáticos y controles, sin diferencias significativas (Mann Whitney test $p=0,09851$).

dos los pacientes alérgicos ($n=21$) $250,3\pm 32,36$ eosinófilos (Eo) por mm^3 vs. controles ($n=12$) $80,92\pm 26$ Eo por mm^3 , $p=0,0008$. A su vez, los alérgicos se separaron en rinitis alérgicos ($n=17$) con $216,9\pm 30,41$ Eo por mm^3 y los que presentan además asma, en los que se halló un nivel de $292,5\pm 85,76$ Eo por mm^3 , no significativo. Se debe tener en cuenta el bajo número de rinitis y asmáticos estudiados para obtener datos fehacientes de su tendencia. El análisis de los distintos marcadores del estado redox, se observó que los pacientes con rinitis y/o asma tuvieron niveles significativamente más bajos de grupos sulfhidrilos libres que los controles ($2,14\pm 2,42$ nM vs. $4,46\pm 2,55$ nM; $p=0,02$) (**Figura 3**). Para el resto de biomarcadores los resultados entre ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas; nitritos: $1,06\pm 1,16$ μM vs. $1\pm 0,99$ μM $p=0,94$ (**Figura 4**); hidrolipoperoxidos: $3,44\pm 2,85$ DO/ml vs. $3,56\pm 2,99$ DO/ml, $p=0,97$ (**Figura 5**); hidroperoxidos: $0,13\pm 0,33$ DO/ml vs. $1,13\pm 3,08$ DO/ml, $p=0,51$, (**Figura 6**); productos avanzados de la oxidación proteica: $0,82\pm 0,37$ nM vs. $0,72\pm 0,33$ nM, $p=0,57$, (**Figura 7**). Se presenta la síntesis final en la **Tabla 2**.

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la relación de los grados de severidad con los niveles de los biomarcadores de EO.

DISCUSIÓN

La producción excesiva de ERO que ocurre en los procesos inflamatorios conlleva el desarrollo de EO, provocando diversas alteraciones en estructuras moleculares, sobre todo en lípidos, proteínas y ADN. Por otra parte, el EO hace que los mecanismos antioxidantes sean sobrepasados en su capacidad. Para observar esta última situación, se

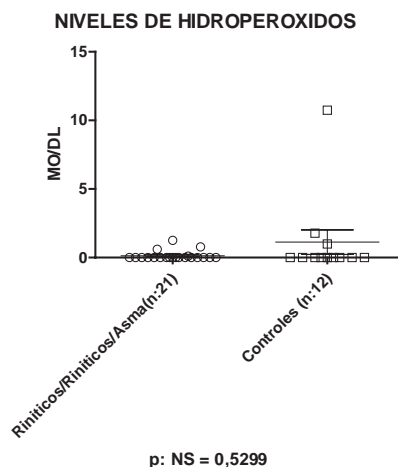


Figura 6. Niveles de hidroperoxidos expresados como MO/DL, sin diferencias significativas entre ambos grupos (Mann Whitney test $p=0,5299$).

llevó a cabo la valoración del mecanismo antioxidante no enzimático mediante la medición de los niveles plasmáticos de $-SH$, donde se observó una disminución significativa de estos en los pacientes con rinitis y asma alérgica en comparación con los sujetos sanos. Los tioles derivados de azufre orgánico son uno de los componentes más importantes del sistema de defensa antioxidante¹⁶.

La disminución de este mecanismo antioxidante no enzimático sugiere una falta de protección frente a la oxidación por ERO¹⁷, dando lugar por ejemplo a la formación de eicosanoides derivados del ácido araquidónico de la membrana celular, tales como leucotrienos, prostaglandinas (PGF2 produce broncoconstricción), factor activador de plaquetas (PAF) conocidos por ser mediadores que producen broncoconstricción, y de ser proinflamatorios¹⁸. Otro estudio publicado en 2016, donde se evaluó el estado antioxidante y oxidante de pacientes con asma y controles, mostró que los primeros tenían niveles significativamente más bajos de tioles totales ($355,9\pm 15,72$ vs. $667,9\pm 22,65$ de los controles; $p<0,001$), sulfhidrilos proteicos ($333,99\pm 16,41$ vs. $591,95\pm 24,28$ de los controles; $p<0,001$)¹⁹. Con esta observación coincidimos.

Por último, las determinaciones de otros biomarcadores de daño oxidativo no mostraron diferencias significativas entre enfermos y sanos. Esto sugiere la posibilidad de que estos biomarcadores no fueran de utilidad a la hora de evaluar el EO en pacientes con rinitis y asma alérgicos.

Las limitaciones de este trabajo fueron la de una muestra pequeña, y que no se analizaron otros mecanismos antioxidantes enzimáticos, como estudio de EO hipocloroso, peróxido de hidrógeno y redox de metales de transición, que podrían haber aportado un análisis más profundo del problema.

CONCLUSIONES

El EO producto del desbalance del equilibrio redox lleva a una producción excesiva de especies reactivas de la oxidación, lo cual conduce en alguna medida al “desgaste” de los mecanismos antioxidantes. Esta situación de oxidación excesiva produce daño celular e inflamación por la liberación de mediadores como el PAF y eicosanoides, que pueden explicar el rol de dicho EO en el desarrollo y la progresión de la RA y el asma bronquial. Muchos estudios se vienen abocando a entender la relación de dicho EO con patologías crónicas. En este estudio, si bien no se pudo demostrar indicios de daño oxidativo, sí se pudo observar una disminución de la actividad antioxidante reflejada por la disminución de los niveles plasmáticos de grupos sulfhidrilos.

Entender el papel que tiene el EO sobre las enfermedades alérgicas es una materia que necesita más desarrollo y profundización en el futuro. Este trabajo buscó aportar una cuota más a su esclarecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al.. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017 Oct;140(4):950-8.
2. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision.. *J Allergy Clin Immunol* Volume 140, Number 4.
3. Sim CS, Lee JH, Kim SH, et al. Oxidative stress in schoolchildren with allergic rhinitis: propensity score matching case-control study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 115 (2015) 391-395.
4. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *J Allergic Clin Immunol*. September 2002.
5. Li Y, Li GP. Oxidative stress in asthma: a distinct clinical and pathologic feature?. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016 Oct-Dec;30(4):1053-7.
6. Ben Anes A1,2, Ben Nasr H1, Fetoui H3, Bchir S1, Chahdoura H4, Yacoub S5, Garrouch A6, Benzarti M6, Tabka Z1, Chahed K. Alteration in systemic markers of oxidative and antioxidative status in Tunisian patients with asthma: relationships with clinical severity and airflow limitation. *J Asthma*. 2016;53(3):227-37.
7. Ulusoy S1, Ayan NN, Dinc ME, Is A, Bicer C, Erel O. A new oxidative stress marker for thiol-disulphide homeostasis in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016 May;30(3):53-7.
8. SaraManti, LuciaMarseglia, GabriellaD'Angelo, CaterinaCuppari, ErikaCusumano, TeresaArrigo, EloisaGitto, and CarmeloSalpietro. The Effects of Maternal and Neonatal Oxidative Stress and Oxidative Stress-Inducible Genes on Programming of Atopy. Hindawi Publishing Corporation *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2016.
9. Asher BF, Guilford FT. Oxidative Stress and Low Glutathione in Common Ear, Nose, and Throat Conditions: A Systematic Review. Article in *Alternative therapies in health and medicine*. September 2016.
10. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*. 1982;126:131-8.
11. Soria EA, Goleniowski ME, Cantero JJ, Bongiovanni GA. Antioxidant activity of different extracts of Argentinian medicinal plants against arsenic-induced toxicity in renal cells. *Hum Exp Toxicol*. 2008;27:341-6.
12. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38:1103-11.
13. Metteuci E, Biasci E, Giampietro O. Advanced oxidation protein products in plasma: stability during storage and correlation with other clinical characteristics. *Acta Diabetol*. 2001; 38: 187-9.
14. Bruschi, M., Candiano, G., Santucci, L., & Ghiggeri, G. M. (2013). Oxidized albumin. the long way of a protein of uncertain function. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1830(12), 5473-5479.
15. Boyne AF, Ellman GL. A methodology for analysis of tissue sulfhydryl components. *Anal Biochem*. 1972; 46(2):639-53.
16. Wlodek L. Beneficial and harmful effects of thiols. *Pol J Pharmacol*. 2002;54(3):215-23.
17. Ben Anes A1,2, Ben Nasr H1, Fetoui H3, Bchir S1, Chahdoura H4, Yacoub S5, Garrouch A6, Benzarti M6, Tabka Z1, Chahed K. Alteration in systemic markers of oxidative and antioxidative status in Tunisian patients with asthma: relationships with clinical severity and airflow limitation. *J Asthma*. 2016;53(3):227-37.
18. Balboa MA1, Balsinde J. Oxidative stress and arachidonic acid mobilization. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Apr;1761(4):385-91. Epub 2006 Apr 19.
19. Ben Anes A1,2, Ben Nasr H1, Fetoui H3, Bchir S1, Chahdoura H4, Yacoub S5, Garrouch A6, Benzarti M6, Tabka Z1, Chahed K. Alteration in systemic markers of oxidative and antioxidative status in Tunisian patients with asthma: relationships with clinical severity and airflow limitation. *J Asthma*. 2016;53(3):227-37.

Niveles de productos avanzado de oxidación proteica

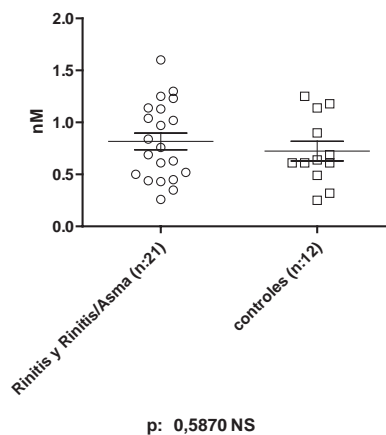


Figura 7. Niveles de productos avanzados de oxidación proteica; sin diferencias significativas entre pacientes con rinitis y rinitis/asma vs. controles (Mann Whitney test $p=0,5870$)