

Patologías Relacionadas con el Estrés Oxidativo en Perro y Gato

Pathologies related to oxidative stress in dogs and cats

Murillo López de Silanes M. D.

Unidad de Fisiología Departamento de Farmacología y Fisiología Facultad de Veterinaria Universidad de Zaragoza c/ Miguel Servet 177 50013 Zaragoza (España). Teléfono: +34 976 761652 Fax: +34 976 761612 e-mail: dmurillo@unizar.es.

RESUMEN

El aumento de los radicales libres con una disminución de la capacidad defensiva en el animal provoca el estrés oxidativo. El estrés oxidativo aparece implicado en ciertas patologías de los animales de compañía, perro y gato. En este estudio se examinan las enfermedades y procesos fisiológicos del perro y gato en los cuales están relacionados con el estrés oxidativo. Así, el estrés oxidativo se ha descrito en enfermedades digestivas, hepáticas, cardiovasculares, renales, neurodegenerativas, oculares, endocrinas, de la piel y tumores. Además, el estrés oxidativo está relacionado con procesos fisiológicos como el ejercicio físico, procesos reproductivos y el envejecimiento. La alimentación de los animales de compañía debe de ser equilibrada para que no se produzca el estrés oxidativo.

Palabras clave: Patologías, estrés oxidativo, perro, gato.

ABSTRACT

The increase in free radicals with a decrease in the defensive capacity of the animal causes oxidative stress. Oxidative stress is implicated in certain pathologies of the pets such as dogs and cats. This review examines the physiological processes and diseases of the dog and cat which are related to oxidative stress. Thus, oxidative stress has been described to be involved in digestive, hepatic, cardiovascular, renal, neurodegenerative, eyeball, endocrine, skin and tumor diseases. In addition, oxidative stress is related to physiological processes such as physical exercise reproductive processes and aging. Food for pet should be balanced in order not to produce oxidative stress.

Key Words: Pathology, oxidative stress, dog, cat.

Keywords: Cryptosporidium sp., dairy calves, prevalence, viability, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

El estrés oxidativo se origina por un desequilibrio entre la formación de radicales libres y la producción de antioxidantes que genera el organismo animal. Los radicales libres son átomos o moléculas químicas que tienen en su orbital externo uno o varios electrones desapareados. Se han descrito radicales libres de varios tipos: radicales libres de oxígeno, conocidos como especies reactivas de oxígeno (EROs), radicales libres de nitrógeno o especies reactivas de nitrógeno (ERNs), radicales tioles que contienen en su molécula azufre, y otros radicales que contienen carbono o fósforo en su estructura química. Los radicales libres más estudiados han sido EROs y ERNs [1].

Los radicales libres pueden ser de origen endógeno o exógeno. Los radicales libres de oxígeno de origen endógeno se forman en: a) las mitocondrias durante el metabolismo aerobio; b) en los peroxisomas; c) en el retículo endoplásmico; y d) en los leucocitos durante los procesos inflamatorios. Tras la ingesta de alimentos ricos en metales de transición como el Fe o Cu se pueden generar radicales libres. Como agentes de origen exógeno que provocan la formación de radicales libres se han propuesto los siguientes: la exposición a radiaciones de diferentes tipos como las solares, solventes químicos, pesticidas, tabaco, micotoxinas, fármacos, etc. [1, 2, 3].

Las especies reactivas más estudiadas han sido de oxígeno el superóxido de oxígeno (O_2^-) y el hidróxilo (OH^-), y de nitrógeno el óxido nítrico (NO). El óxido nítrico es un gas que actúa como neurotransmisor a nivel neural y provoca vasodilatación en el músculo liso vascular, pero cuando se sintetiza en grandes cantidades produce acciones tóxicas [1, 2, 3].

El organismo posee un sistema de defensa para impedir o atenuar los radicales libres formados y se realiza mediante la síntesis de antioxidantes que pueden ser de origen endógeno o exógeno. Los antioxidantes se han clasificado en: 1) antioxidantes proteicos como albúmina, ferritina, ceruloplasmina, la bilirrubina, etc. 2) antioxidantes enzimáticos como: la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidada. Estos grupos actúan como la primera línea de defensa del organismo. 3) antioxidantes no enzimáticos son la segunda línea de defensa y se les ha denominado "secuestradores o atrapadores" de radicales libres. Estos antioxidantes están constituidos por moléculas de: a) naturaleza hidrofílica o hidrosoluble, se ubican principalmente en el citosol, matriz mitocondrial y nuclear, y en fluidos

extracelulares. A este grupo pertenecen: el ácido ascórbico o vitamina C, el ácido úrico, el glutatión, la ergotioneína, los flavonoides y polifenoles; b) naturaleza hidrofóbica o liposoluble; se localizan en las membranas y bloquean la formación de hidroperóxidos o interrumpen la propagación de la peroxidación lipídica. En este grupo se encuentran: el α -tocoferol o vitamina E, el β -caroteno precursor de la vitamina A, la ubiquinona o el coenzima Q. Todas estas sustancias forman parte del sistema de protección animal frente a los radicales libres. Si la ingesta de nutrientes es idónea en proteínas, hidratos de carbono, lípidos, minerales y vitaminas, el estado nutricional no presenta carencias alimenticias y los antioxidantes sintetizados o ingeridos ayudarán a la defensa del organismo, neutralizando los radicales libres formados. La suplementación con minerales como el selenio o el zinc, o de vitaminas como vitamina A o vitamina E mejora la capacidad defensiva del organismo para contrarrestar el daño oxidativo [3, 4].

Los radicales libres provocan modificaciones en: a) las bases que forman el ADN de las células produciendo su fragmentación; b) las proteínas celulares induciendo daño oxidativo; c) la oxidación de los lípidos celulares causando peroxidación lipídica; y d) los carbohidratos son peroxidados y forman compuestos dicarbonílicos y peróxido de hidrógeno [5, 6, 7]. Cuando se producen estos procesos en el organismo aparece el estrés oxidativo que puede afectar a cualquier estructura celular y aparecer en cualquier especie animal.

Este estudio se ha centrado en la revisión de las patologías que afectan al perro y al gato y en las cuales el estrés oxidativo está implicado. Así se han examinado las patologías: digestivas, hepáticas, cardiovasculares, renales, neurodegenerativas, oculares, endocrinas, de la piel, y procesos tumorales. Además, el estrés oxidativo está relacionado con procesos fisiológicos del sistema reproductor, el ejercicio físico, y el envejecimiento [8] (Figura 1).

Patologías digestivas. Las patologías digestivas en las cuales se ha implicado al estrés oxidativo es la gastroenteritis. La gastroenteritis de tipo vírico que aparece, más frecuente, en los perros es la producida por el parvovirus canino. Se caracteriza por una enteritis hemorrágica, diarrea sanguinolenta y miocarditis en cachorros. Los animales presentan peroxidación lipídica con un aumento de la tasa de malonaldehído en los eritrocitos y alteración en las enzimas antioxidantes, catalasa y superóxido dismutasa (SOD). Además la concentración de Zn en

sangre estaba disminuida en los perros [9].

Patologías hepáticas. El hígado es un órgano con un metabolismo elevado donde tiene lugar los procesos de inactivación de diferentes sustancias y fármacos para su eliminación. Los procesos de conjugación con el ácido glucurónico en el hígado son escasos en los gatos. Los gatos presentan una tasa de glutatión reducido (GSH) más elevada que los perros pero el cociente glutatión reducido y glutatión oxidado (GSH/GSSG) es más bajo [10]. Los procesos inflamatorios hepáticos, la oclusión del conducto colédoco o la lipidosis hepática presentan una reducción de los niveles de GSH en perros y gatos [11]. Las intoxicaciones de cobre, la colestasis extrahepática crónica y la hepatitis crónica muestran un cociente GSH/GSSG bajo en el hígado de los perros [12]. En cambio en las intoxicaciones con paracetamol en gatos, el cociente GSH/GSSG aumentó en sangre [13].

Los procesos en los cuales la tasa de glutatión está alterada, la suplementación con dicho compuesto es el mejor tratamiento, pero es difícil su síntesis, por eso se utiliza un precursor de la síntesis de glutatión, la S-adenosilmetionina. La administración de la S-adenosilmetionina en gatos sanos (a dosis de 48 mg/kg cada 24 h) aumenta su tasa en sangre, disminuye la peroxidación lipídica y la fragilidad osmótica de los eritrocitos, mientras que aumenta la tasa de GSH hepática y el cociente GSH/GSSH [14]. Se recomiendan dosis de S-adenosilmetionina cada 24 h por vía oral (p.o.) en ayunas de 20 mg/kg en perros y de 90-200 mg/kg en gatos como tratamiento para las intoxicaciones de paracetamol, hepatitis crónica, lipidosis hepática, colangiohepatitis o triaditis [15]. También la vitamina E se ha utilizado para reducir la producción de mediadores inflamatorios, así la vitamina E junto al selenio se ha administrado en el tratamiento de la hepatotoxicidad producida por tetraciclinas en gatos. Se ha propuesto que la vitamina E es beneficiosa en el tratamiento de las hepatitis crónicas, cirrosis hepática, las hepatopatías asociadas al cobre y la dosis recomendada en el caso de los perros es 100-400 UI p.o. una o dos veces al día y de 30 UI p.o. una vez al día en gatos [10, 16].

Patologías cardiovasculares. Muchos procesos cardiovasculares que se presentan en los animales de compañía, perro y gato, se producen porque ha aumentado la longevidad en este grupo de animales, debido al progreso de la medicina veterinaria. La insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio en perros provocan que no se realicen la oxigenación y el metabolismo celular de forma adecuada, debido a

alteraciones en la vascularización del corazón o a procesos de isquemia-reperusión, generándose un exceso de radicales libres. A veces, con una alimentación rica en ácidos grasos esenciales que utiliza el corazón para su mecanismo contráctil, se reduce, en gran medida, los radicales libres. También el coenzima Q10, la vitamina E, el selenio, y los polifenoles reducen los radicales libres [17]. En perros, la miocardiopatía dilatada idiopática presenta una concentración elevada de la glutatión peroxidasa y una correlación negativa entre la enfermedad y la concentración de vitamina E en plasma. El sistema oxidante-antioxidante tiene un gran papel en dicha enfermedad [18].

Patologías renales. El riñón al tener un gran metabolismo aerobio se producen especies reactivas de oxígeno que aumentan en la insuficiencia renal crónica. La insuficiencia renal crónica del perro o enfermedad renal crónica (ERC) es una enfermedad que se presenta en los perros de edad avanzada con una gran mortalidad y se caracteriza por la pérdida de la función metabólica, endocrina o excretora del riñón. También en los gatos aparece un fallo renal crónico en un tercio de los animales con más de 15 años de edad y su prevalencia va en aumento [19]. Son muchos los factores de riesgo en la ERC que favorecen dicho proceso como la hipertensión arterial, la dislipemia o la diabetes [20]. Además las alteraciones infecciosas que afectan a la funcionalidad renal cursan con un aumento de los radicales libres como el radical superóxido, óxido nítrico, etc. Se ha recomendado en perros y gatos como tratamiento de la insuficiencia renal crónica antagonistas del sistema renina-angiotensina, antagonistas de los canales de calcio, ácidos grasos poliinsaturado, antihipertensivos, o terapia antiproteínica entre otros [21, 22]. La suplementación con antioxidantes como la vitamina E, la vitamina C o β -carotenos atrapan los radicales libres y reducen el estrés oxidativo, y como consecuencia la enfermedad renal crónica o las alteraciones infecciosas renales [23, 24].

Patologías neurodegenerativas: El cerebro es especialmente vulnerable al daño oxidativo debido a su falta de capacidad antioxidante, a la alta concentración de ácidos grasos insaturados y al aumento del consumo de oxígeno. La longevidad en los animales de compañía se ha elevado, y ha llevado consigo un aumento de las enfermedades neurodegenerativas debidas a la edad o envejecimiento, enfermedades similares se han observado en la especie humana [25]. El estrés

oxidativo juega un papel en el desarrollo o acumulación de alteraciones nerviosas relacionadas con la edad, debido al daño oxidativo que se produce sobre el ADN, proteínas y lípidos que conducen a una disfunción de varias proteínas, lípidos o enzimas [26]. Así, en el cerebro de los perros ancianos se observan placas seniles y depósitos difusos de la proteína β -amiloide. Las placas seniles con depósitos de la proteína β -amiloide que se han detectado en el cerebro del perro son similares a las descritas en el cerebro humano en la enfermedad de Alzheimer. Las placas seniles son agregados moleculares extracelulares de presenilina1, apolipoproteína E y péptido β -amiloide. Las funciones cognitivas de los perros declinan en función de la edad, y han conducido a interferencias que son el factor principal implicado en la neurodegeneración [27].

Patologías oculares. La tasa metabólica en el ojo es elevada, aunque hay diferencias entre las diferentes estructuras del globo ocular. Los procesos oxidativos especialmente los fotooxidativos son factores críticos en los trastornos oculares del ojo y tienen lugar en: conjuntiva, córnea, úvea, cristalino o nervio óptico. La lactoferritina es el antioxidante que mejor protege al ojo de las radiaciones ultravioleta [28]. Las conjuntivitis alérgicas producidas por alérgenos procedentes del polen de las plantas provocan estrés oxidativo en el perro. Las úlceras corneales y queratitis ulcerosas se resuelven con antioxidantes tópicos. En la uveítis anterior se produce un aumento de óxido nítrico sintasa inducible y del malonaldehído, y una disminución de las enzimas superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la catalasa [28].

Catarata. La catarata es una enfermedad que está relacionada con la edad de los animales. La prevalencia de cataratas es mayor en perros que en gatos, apareciendo antes en perros (13 años) que en gatos (17 años), es verdad que la vida media de los gatos es mayor que en los perros [29]. El cristalino es una estructura ocular que al estar expuesta a la luz sufre de estrés oxidativo debido a la fotooxidación, al tener los párpados abiertos para la entrada de la luz. Los grupos tiol de las proteínas del cristalino, como la β -cristalina, se oxidan formando puentes disulfuro que se unen a otras proteínas, y esta agregación proteica provoca la catarata llegando a provocar ceguera en los animales de compañía y en la especie humana, si no se frena el proceso. La peroxidación lipídica, las lesiones del ADN y apoptosis en las células epiteliales del cristalino provocan estrés oxidativo por aumento de radicales hidroxilo. Todos estos procesos desencadenan que el tejido del cristalino adquiera una

coloración marrón. Los antioxidantes de la dieta reducen la formación de catarata en el cristalino, ya que protegen a las proteínas del cristalino de su oxidación y de la pérdida del glutatión reducido [28].

Glaucoma. Es una neuropatía óptica en la que la degeneración del nervio óptico provoca la pérdida de células ganglionares y la disminución de la visión. La lesión de los axones del nervio óptico está provocada por varios factores: a) el aumento de la presión intraocular; b) disminución del flujo sanguíneo de la retina; c) disminución en la liberación del neurotransmisor glutamato en las células de la retina; y d) procesos de apoptosis [30]. La disminución del flujo sanguíneo o isquemia retinal conlleva a un aumento de las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, como el óxido nítrico, generando estrés oxidativo. Se ha descrito una disminución de glutatión, principal antioxidante de la retina, y taurina, así como un aumento de la peroxidación lipídica y como consecuencia un incremento del malonaldehído en los animales con glaucoma [31]. La apoptosis se reduce por la acción de enzimas como la superóxido dismutasa y catalasa, que atrapan las especies reactivas de oxígeno [28].

Enfermedades endocrinas: La diabetes es una enfermedad metabólica multifactorial que se caracteriza por presentar hiperglucemia, alteraciones lipoproteicas y del metabolismo intermediario de la mayoría de los substratos alimenticios. La generación de radicales libres empeora las complicaciones de la diabetes si se agregan otras patologías como la hipertensión, aterosclerosis y alteraciones vasculares a nivel del corazón y en otros territorios orgánicos. La diabetes tipo I en el perro puede tener un efecto directo sobre el corazón afectando a la biodisponibilidad del óxido nítrico y la peroxidación lipídica [32].

Obesidad: La obesidad es una enfermedad frecuente en perros y gatos por una ingesta desequilibrada. Cuando los animales ingieren exceso de calorías y de proteínas, si a esto se une el sedentarismo se manifiesta la obesidad. La obesidad se evalúa por la condición corporal y medidas morfométricas de cada especie. Esta enfermedad está asociada con el estrés oxidativo. Además, existen enfermedades relacionadas con la obesidad como son la diabetes, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, y lipidosis hepática [33].

Procesos tumorales: El estrés oxidativo juega un papel en la carcinogénesis de los animales de compañía con impacto en la mortalidad de los mismos, aunque la mayoría de los estudios se han realizado en perros.

Muchos son los animales mamíferos que poseen glándula prostática pero solamente el perro y el hombre presentan una hiperplasia prostática de tipo benigno o de tipo maligno, carcinoma de próstata. Los perros con carcinoma de próstata presentan estrés oxidativo que produce daño genotóxico del ADN [34].

Los tumores mamarios de tipo benigno o maligno presentan estrés oxidativo ya que se observa un aumento de la actividad enzimática de la superóxido dismutasa y de glutatión peroxidasa [35].

Linfomas caninos. Se ha descrito en perros con linfoma que presentaban una disminución de α -tocoferol y γ -tocoferol, pero aumentaba la concentración de la glutatión peroxidada y de los isoprostanos totales [36]. Además, en otro estudio con linfomas de tipo diferente al de Hodgkin en perros examinan diferentes marcadores del estrés oxidativo y de antioxidantes tanto en sangre como en los nódulos linfáticos y observan: a) un aumento de los radicales libres que está correlacionado con los animales con linfomas, b) una disminución de la capacidad antioxidante y de la ratio GSH/GSSH, concluyendo que tanto la sangre como los nódulos linfáticos presentan estrés oxidativo [37].

Patologías de la piel. Son escasas las publicaciones referentes a las patologías dérmicas relacionadas con el estrés oxidativo. En la dermatitis atópica del perro han propuesto que se produce estrés oxidativo, con un incremento de la peroxidación lipídica (MDA), y el daño oxidativo podría estar relacionado con la patogénesis de la enfermedad [38]. La deficiencia de Zinc produce una dermatosis de la piel en el perro y está relacionada con el estrés oxidativo. Los autores proponen que los animales con niveles bajos de Zinc son más vulnerables al estrés oxidativo [39].

Procesos fisiológicos relacionados con el estrés oxidativo:

Procesos reproductivos. La conservación del semen mediante congelación supone procesos de congelación y descongelación del semen en los machos provocándose alteraciones en los espermatozoides, dando lugar a daño oxidativo con disminución de la motilidad y viabilidad celular. Una forma de prevenir el estrés oxidativo ha sido la utilización de antioxidantes en los medios de conservación del esperma durante la congelación. Así se han empleado antioxidantes como el ácido ascórbico, el glutatión o la superóxido dismutasa [40, 41].

La gestación y la lactancia son estados fisiológicos de las hembras que presentan un aumento del metabolismo con un incremento del consumo de

oxígeno y de nutrientes por parte de las células. Las hembras están expuestas durante estos periodos, con mayor frecuencia, al estrés oxidativo. En un estudio comparativo entre perras no gestantes y gestantes vieron que las tasas en suero de vitamina E, vitamina A, Zn y Mg eran superiores en perras no gestantes que en gestantes [42].

El ejercicio físico es un proceso fisiológico beneficioso para el organismo pero por contra es una fuente importante de producción de radicales libres, al aumentar el consumo de oxígeno por las células. Se han realizado estudios en perros que realizan un ejercicio intenso como los perros de caza y los perros que arrastran trineos. En los perros de caza se ha observado un aumento de la concentración de oxidantes y una reducción del poder antioxidantes [43]. Los perros que transportan trineos si se les suplementa la alimentación con una fuente rica en antioxidantes de tipo fenólico se previene el desarrollo de estrés oxidativo [44].

El envejecimiento afecta a los procesos fisiológicos del organismo y está relacionado con la edad de los animales de compañía. Estos procesos han sido bien estudiados y algunos de sus tratamientos se han extrapolado a la especie humana. El envejecimiento provoca un aumento de la producción de radicales libres en estructuras como el cerebro, se produce una disminución de las funciones cognitivas en los perros y mediante el enriquecimiento de la dieta con antioxidantes se contrarresta, en parte, ciertos efectos nocivos [27, 45, 46]. El glaucoma y las cataratas en el ojo, algunos procesos tumorales y la enfermedad renal crónica son otros procesos relacionados con la edad, descritos anteriormente.

CONCLUSIÓN

El estrés oxidativo produce patologías digestivas, hepáticas, cardiovasculares, renales, neurodegenerativas, oculares, endocrinas, de la piel y tumores en el perro y gato. La suplementación de la dieta con antioxidantes puede prevenir, en parte, los efectos del estrés oxidativo y sus patologías.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984; 219(1):1-14.

[2] Chihuailaf RH, Contreras PA, Wittwer FG. Patogénesis del estrés oxidativo: Consecuencias y

evaluación en salud animal. *Vet Méx* 2002; 33:265-283.

[3] McMichael MA. Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231(5):714-720.

[4] Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic Res* 1999; 31(4):261-272.

[5] Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57(5 Suppl):715S-724S

[6] Morrissey PA, O'Brien NM. Dietary antioxidant in health and disease. *Int Dairy J* 1998; 8:463-472.

[7]. Pérez Gastell PL, Pérez de Alejo JL. Métodos para medir el daño oxidativo. *Rev Cubana Med Milit* 2000; 29(3):192-198.

[8] Pérez de la Cruz A, Abilés J, Castaño J. Estrés oxidativo y su implicación en distintas patologías. *Nutr Clin Med* 2008; 11(2):45-64.

[9] Panda D, Patra RC, Nandi S, Swarup D. Oxidative stress indices in gastroenteritis in dogs with canine parvoviral infection. *Res Vet Sci* 2009; 86(1):36-42.

[10] Webb C, Twedt D. Estrés oxidativo y hepatopatía. *Vet Clin Small Anim* 2008; 38:125-135.

[11] Center SA, Warner KL, Erb HN. Liver glutathione concentrations in dogs and cats with naturally occurring liver disease. *Am J Vet Res* 2002; 63:1187-1197.

[12] Spee B, Arends B, van den Ingh TS, Penning LC, Rothuizen J. Copper metabolism and oxidative stress in chronic inflammatory and cholestatic liver diseases in dogs. *J Vet Intern Med* 2006; 20(5):1085-1092.

[13] Webb CB, Twedt DC, Fettman MJ, Mason G. S-adenosylmethionine (SAME) in a feline acetaminophen model of oxidative injury. *J Feline Med Surg* 2003; 5:69-75.

[14] Center SA, Randolph JF, Warner KL, McCabe-McClelland J, Foureman P, Hoffmann WE, et al. The effects of S-adenosylmethionine on clinical pathology and redox potential in the red blood cell, liver, and bile of clinically normal cats. *J Vet Intern Med* 2005; 19(3):303-314.

[15] Wallace KP, Center SA, Hickford FH, Warner KL, Smith S. S-adenosyl-L-methionine (SAME) for the treatment of acetaminophen toxicity in a dog. *J Am*

Anim Hosp Assoc 2002; 38(3):246-254.

[16] Hill AS, Rogers QR, O'Neill SL, Christopher MM. Effects of dietary antioxidant supplementation before and after oral acetaminophen challenge in cats. *Am J Vet Res* 2005; 66(2):196-204.

[17] Sagols E, Priymenko N. Oxidative stress in dog with heart failure: the role of dietary fatty acids and antioxidants. *Vet Med Int* 2011; 6:180206.

[18] Freeman LM, Brown DJ, Rush JE. Assessment of degree of oxidative stress and antioxidant concentrations in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 215(5):644-646.

[19] Allen TA, Polzin DJ, Adams LG. Renal disease. En: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P, editors. *Small Animal Clinical Nutrition*. 4 ed. Mark Morris Institute Topeka, USA, 2000. p.563-604.

[20] Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007; 116(1):85-97.

[21] Brown SA. Oxidative stress and chronic kidney disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38(1):157-166.

[22] Roudebush P, Polzin DJ, Adams LG, Towell TL, Forrester SD. An evidence-based review of therapies for canine chronic kidney disease. *J Small Anim Pract* 2010; 51(5):244-252.

[23] Elliott D. and Lefebvre H. Insuficiencia renal crónica: importancia de la nutrición. En: *Enciclopedia de la Nutrición Clínica canins*. Ed. Pibot P, Biourge V, Elliot D, editores. Aniwa SAS Royal Canin, Aimarges, Francia. 2006. p.268-298.

[24] Yu S, Paetau-Robinson I. Dietary supplements of vitamins E and C and beta-carotene reduce oxidative stress in cats with renal insufficiency. *Vet Res Commun* 2006; 30(4):403-413.

[25] Head E. Neurobiology of the aging dog. *Age (Dordr)* 2011; 33(3):485-496.

[26] Opii WO, Joshi G, Head E, Milgram NW, Muggenburg BA, Klein JB, et al. Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment: relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2008; 29(1):51-70.

[27] Dimakopoulos AC, Mayer RJ. Aspects of neurodegeneration in the canine brain. *J Nutr* 2002; 132:1579S-1582S.

[28] Williams DL. Oxidative stress and the eye.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 2008; 38(1):179-192.

[29] Williams DL, Heath MF, Wallis C. Prevalence of canine cataract: preliminary results of a cross-sectional study. *Vet Ophthalmol* 2004; 7(1):29-35.

[30] Madl JE, McIlInay TR, Powell CC, Gionfriddo JR. Depletion of taurine and glutamate from damaged photoreceptors in the retinas of dogs with primary glaucoma. *Am J Vet Res* 2005; 66(5):791-799.

[31] Gionfriddo JR, Freeman KS, Groth A, Scofield VL, Alyahya K, Madl JE. alpha-Luminol prevents decreases in glutamate, glutathione, and glutamine synthetase in the retinas of glaucomatous DBA/2J mice. *Vet Ophthalmol* 2009; 12(5):325-332.

[32] Ojaimi C, Kinugawa S, Recchia FA, Hintze TH. Oxidant-NO dependent gene regulation in dogs with type I diabetes: impact on cardiac function and metabolism. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9:43.

[33] Laflamme DP. Companion Animals Symposium: Obesity in dogs and cats: What is wrong with being fat? *J Anim Sci* 2012; 90(5):1653-1662

[34] Waters DJ, Shen S, Xu H, Kengeri SS, Cooley DM, Chiang EC, et al. Noninvasive prediction of prostatic DNA damage by oxidative stress challenge of peripheral blood lymphocytes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(9):1906-1910.

[35] Szczubia? M, Kankofer M, ?opuszy?ski W, Dabrowski R, Lipko J. Oxidative stress parameters in bitches with mammary gland tumours. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2004; 51(7-8):336-340.

[36] Winter JL, Barber LG, Freeman L, Griessmayr PC, Milbury PE, Blumberg JB. Antioxidant status and biomarkers of oxidative stress in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med* 2009; 23(2):311-316.

[37] Vajdovich P, Kriska T, Mézes M, Szabó PR, Balogh N, Bánfi A, et al. Redox status of dogs with non-hodgkin lymphomas. An ESR study. *Cancer Lett* 2005; 224(2):339-46.

[38] Kapun AP, Salobir J, Levart A, Kotnik T, Svete AN. Oxidative stress markers in canine atopic dermatitis. *Res Vet Sci* 2012; 92(3):469-470.

[39] Romanucci M, Bongiovanni L, Russo A, Capuccini S, Mechelli L, Ordeix L, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of canine zinc-responsive dermatosis. *Vet Dermatol* 2011; 22(1):31-8. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00907.x. Epub 2010 Aug 16.

[40] Cassani P, Beconi MT, O'Flaherty C. Relationship between total superoxide dismutase activity with lipid peroxidation, dynamics and morphological parameters in canine semen. *Anim Reprod Sci* 2005; 86(1-2):163-173.

[41] Monteiro JC, Gonçalves JS, Rodrigues JA, Lúcio CF, Silva LC, Assumpção ME, et al. Influence of ascorbic acid and glutathione antioxidants on frozen-thawed canine semen. *Reprod Domest Anim* 2009; 44 Suppl 2:359-362.

[42] Vannucchi CI, Jordao AA, Vannucchi H. Antioxidant compounds and oxidative stress in female dogs during pregnancy. *Res Vet Sci* 2007; 83(2):188-193.

[43] Pasquini A, Luchetti E, Cardini G. Evaluation of oxidative stress in hunting dogs during exercise. *Res Vet Sci* 2010; 89(1):120-123.

[44] Dunlap KL, Reynolds AJ, Duffy LK. Total antioxidant power in sled dogs supplemented with blueberries and the comparison of blood parameters associated with exercise. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2006; 143(4):429-434.

[45] Milgram NW, Zicker SC, Head E, Muggenburg BA, Murphey H, Ikeda-Douglas CJ, et al. Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in canines. *Neurobiol Aging* 2002; 23(5):737-745.

[46] Dowling AL, Head E. Antioxidants in the canine model of human aging. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(5):685-689.

Figura 1. Patologías y procesos fisiológicos en los que participa el estrés oxidativo.

