

Editorial

Medwave, Año XII, No. 2, Febrero 2012. Open Access, Creative Commons.

Reflexión acerca del estudio del estrés oxidativo en la investigación reciente

Autora: Marina García-Macia⁽¹⁾

Filiación: ⁽¹⁾Departamento de Morfología y Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, España

Correspondencia: marinagarciamacia@gmail.com

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2012.02.5299>

Ficha del Artículo

Citación: García-Macia M. Reflexión acerca del estudio del estrés oxidativo en la investigación reciente. *Medwave* 2012 Feb;12(2) doi: 10.5867/medwave.2012.02.5299

Fecha de envío: 14/12/2011

Fecha de aceptación: 29/12/2011

Fecha de publicación: 1/2/2012

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: sin revisión por pares

Una de las paradojas más relevantes que se dan en la naturaleza, es la que se conoce como la paradoja del oxígeno. Necesitamos oxígeno para transformar el combustible en energía, pero desde que las primeras células eucarióticas se adaptaron a la vida aeróbica se ha producido un efecto secundario de este metabolismo, la producción de sustancias reactivas de oxígeno. Debido a la formación ineludible de estos radicales libres los seres vivos han tenido que ingeniárselas para sobrevivir en este ambiente oxidante creado por su propio funcionamiento, y la respuesta evolutiva adecuada para contrarrestar el daño que podrían ocasionar estas especies reactivas ha sido el desarrollo de sistemas antioxidantes. Esto implica que, para tener en cuenta la situación que acontece en un organismo, hay que valorar el equilibrio entre la producción de especies reactivas y la capacidad de eliminación de las mismas, conocido como balance *redox*.

Pese a que el conocimiento de la toxicidad del oxígeno se remota a unos 200 años, la importancia clínica de este efecto no ha sido apreciada hasta los años cincuenta, pues no ha sido hasta ese momento que se ha valorado con suficiente interés la necesidad imperiosa de este balance *redox* que garantice el mantenimiento de las funciones fisiológicas. De ello, ha sido Denham Harman, entre otros, quien se percató de la importancia del balance *redox*, analizando con detenimiento el estado del mismo a lo largo del envejecimiento, llegando a enunciar su conocida Teoría de los Radicales Libres¹. Esta propone que la lenta pero inexorable generación de radicales libres a lo largo de la vida del individuo, acaba teniendo como principal consecuencia un daño acumulativo en los principales componentes celulares, que da lugar a lesiones tisulares que son las principales causantes de los procesos de envejecimiento. En los últimos años, si bien no ha sido rebatida la teoría del envejecimiento de Harman, ésta se ha visto completada y modulada por otras muchas. El

aumento de la producción de radicales libres durante el envejecimiento lleva asociado un proceso inflamatorio crónico, pues se observa una sobreexpresión de los factores de transcripción sensibles al estado *redox* que activan la transcripción de enzimas prooxidantes durante el envejecimiento, lo que provoca que el balance entre las citoquinas proinflamatorias y las antiinflamatorias se pierda a favor de las primeras².

Sin embargo, en la actualidad no sólo podemos relacionar el mantenimiento de la homeostasis *redox* con un proceso que -hasta cierto punto- es inevitable como es el envejecimiento, sino que conocemos su implicación en la patogénesis de diversas enfermedades, incluyendo al cáncer, la *diabetes mellitus*, las enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas; es decir, enfermedades que cursan con procesos inflamatorios³.

Este fenómeno ha tenido unas implicaciones profundas y transgresoras en el campo de la investigación, ocasionando unos cambios en el estudio de la etiología de las enfermedades como en los tratamientos y la prevención de las mismas. Tal es así que si realizamos una revisión *a grosso modo* de las publicaciones relacionadas con el estrés oxidativo en un metabuscador como el *Google* académico, observamos que del total de las publicaciones relacionadas con el estrés oxidativo, un 50% se han realizado en los últimos 10 años; mientras que si realizamos dicha búsqueda en el *Pubmed* afinando así la misma hacia el campo biosanitario, podemos observar cómo el incremento en los últimos 10 años está en torno al 80%, y si realizamos la búsqueda sobre las principales enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, el incremento en la última década roza el 90%. El incremento observado en el metabuscador que trabaja con todo tipo de publicaciones científicas podría ser

atribuido solamente a un aumento de las publicaciones en el campo biosanitario; sin embargo, el estrés oxidativo no sólo influye en el campo de las ciencias de la salud, sino que cualquier organismo que realice una respiración aeróbica generará radicales libres. El ser humano depende de los recursos que le brinda la naturaleza, y su alimentación depende en gran medida de dichos organismos, susceptibles al ataque de radicales libres; por tanto, han proliferado estudios que relacionan el estado *redox* con la calidad alimentaria. Cabe destacar aquéllos que relacionan la calidad de la carne -ya que en la dieta de los países occidentales se ha incrementado el consumo proteico de una forma desmesurada, principalmente vacuno y porcino- con las diferentes cualidades organolépticas de la carne, entre las cuales destaca la terneza, ya que existe una relación bien certificada entre el balance *redox* y los procesos celulares que estimulan estas características^{4,5,6}.

El proceso inflamatorio es considerado un proceso de defensa del organismo contra la infección o el daño, y tiene como finalidad restablecer la integridad tisular. Sin embargo, una de las características distintivas de la inflamación es que se considera una de las alteraciones omnipresentes en las enfermedades crónicas como la artritis *reumatoide*, la diabetes, la depresión y trastornos con un índice de mortalidad elevado, como las cardiopatías y el accidente cerebrovascular, además de la enfermedad que ocupa más altos porcentajes de la investigación biosanitaria actual: el cáncer. Esto es motivo ineludible para mencionar las más relevantes y su relación con el tema que nos ocupa.

La alta incidencia de los procesos tumorales y su elevada mortalidad, los hace dignos de cuantiosas investigaciones. A pesar de los múltiples mecanismos antioxidantes, la lesión celular originada por las especies reactivas es ubicua, y aquellas lesiones oxidantes que no causan muerte celular pueden estimular el desarrollo del cáncer. En cuanto al nivel celular, una lesión oxidante dispara un amplio espectro de reacciones que abarcan desde respuestas proliferativas hasta inductoras de muerte celular. Las especies reactivas pueden funcionar como iniciadoras y promotoras del proceso tumoral, además de causar daño al DNA, activar los procarcinógenos y alterar los sistemas antioxidantes celulares. En la actualidad, diversos estudios experimentales han tratado de dilucidar el mecanismo de acción implicado en la transformación maligna de la célula inducida por los radicales libres. Algunos estados deficientes en sistemas antioxidantes cursan con alteraciones neoplásicas importantes. Así, en el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi o la Ataxia-Telangiectasia, consideradas como enfermedades con una alta incidencia tumoral, se observan alteraciones de los mecanismos de defensa antioxidante en sangre y tejidos de las personas afectadas⁷. Por el contrario, distintos estudios epidemiológicos señalan una menor incidencia tumoral en las poblaciones que consumen alimentos ricos en antioxidantes⁸. El estrés oxidante y el proceso tumoral se encuentran estrechamente relacionados a través de la oxidación del material genético⁹.

La *diabetes mellitus* es una enfermedad metabólica de origen endocrino, cuya principal característica bioquímica es la hiperglucemia crónica asociada a fallos en la acción o producción de la insulina, con alteraciones del metabolismo intermedio de lípidos y proteínas¹⁰. En la década de los ochenta se empezó estudiar el posible papel de los radicales libres en la fisiopatología de la diabetes, y se correlacionó el estrés oxidante con la hiperglucemia. Diversos estudios muestran que el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes se ve alterado en los sujetos diabéticos, ya que se observa una disminución en la actividad de los antioxidantes y, por ende, el aumento de especies reactivas¹¹. Los radicales libres presentes en los sujetos diabéticos se asocian con la hiperglucemia crónica que caracteriza a esta enfermedad, pues ante un exceso de glucosa circulante se activan varias vías metabólicas no muy usuales en el organismo, lo que conduce a la generación de metabolitos, entre los cuales se encuentran radicales libres del oxígeno¹².

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad en todo el mundo. La insuficiencia cardíaca es uno de los principales trastornos de este tipo y el estrés oxidativo juega un papel muy importante en esta patología, tanto en los estudios realizados con muestras de cardiomiocitos¹³ como en los de sangre periférica, ya que la circulación sistémica es una buena indicadora de la situación general del organismo¹⁴; muestran mayor daño oxidativo que en sus correspondientes controles^{15,16}. Además, la cardiopatía isquémica y el infarto agudo del miocardio son las manifestaciones de un proceso que comienza con un exceso de radicales libres, que conllevan la disfunción endotelial que caracteriza a dichas patologías.

Uno de los órganos más vulnerables al estrés oxidativo es el cerebro. Esto es así pues presenta una tasa metabólica alta, con un gran porcentaje (20%) de O² utilizado del total inspirado, junto con un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) muy sensibles a la oxidación, una alta concentración de hierro y ascorbato cruciales para la oxidación de las membranas, y al mismo tiempo defensas antioxidantes muy bajas, principalmente de catalasa, y éstas aún decaen más durante el envejecimiento. El daño ocasionado por las especies reactivas daña a membranas y proteínas, dando lugar a agregados que son característicos de las enfermedades neurodegenerativas, lo cual relaciona al daño oxidativo con las enfermedades neurodegenerativas, no estando claro si contribuye iniciando el proceso o si se trata de una consecuencia del mismo. Como referencia a la importancia del estrés oxidativo en este campo de investigación, las publicaciones más leídas y citadas en el campo de la neurociencia se relacionan íntimamente con el estrés oxidativo¹⁷.

Puesto que el ejercicio agudo genera una respuesta inflamatoria muy parecida a la inducida por una infección o un traumatismo, existe cierta controversia sobre si la actividad física podría constituir una estrategia efectiva en el tratamiento de la inflamación crónica, sin embargo recientes investigaciones reflejan que el entrenamiento

crónico parece una estrategia excelente en la atenuación de los aspectos negativos del envejecimiento fisiológico. Ya que el ejercicio físico regular y moderado en personas de edad avanzada, a pesar de generar un aumento de ciertos marcadores de estrés oxidativo, está implicado en la reducción del estado inflamatorio crónico propio del envejecimiento¹⁸.

La valoración positiva que tenemos del deporte, justificable con un sinnúmero de trabajos de reciente publicación, viene asociada con la tendencia actual al cuidado físico y estético. El pensamiento "*mens sana in corpore sano*" parece surgir en las sociedades más avanzadas y se relaciona con un adelanto tecnológico; este adelanto permite que la población tenga más tiempo libre y pueda utilizarlo para el cuidado físico. Sin embargo, esta industrialización incrementa la exposición a ciertos tipos de agentes ajenos, frente a los cuales nuestro organismo no se ha preparado evolutivamente, al menos no tan satisfactoriamente como sería necesario.

Se estima en más de 112.000 las sustancias químicas producidas por el hombre desde el inicio de la revolución industrial, que no tienen parangón en la naturaleza, son compuestos cuya estructura química en la naturaleza es poco frecuente o inexistente debido a que son compuestos sintetizados por el hombre en el laboratorio, estos agentes reciben el nombre de xenobiótico. Destacan entre ellos las radiaciones -es decir, la propagación de la energía en forma de ondas electromagnéticas-, y dentro de éstas las ionizantes se caracterizan por la extracción de electrones a la materia que influyen; son claramente productoras de radicales libres, pues generan inestabilidad en la materia a la que afectan. Éstas ya eran conocidas y existentes en la naturaleza, como pueden ser las radiaciones solares de los rayos UV; sin embargo, su reciente utilización en la industria, la medicina y la ciencia ha conllevado que se tenga que regular su utilización, pues son altamente peligrosas. Su malignidad radica en el daño a las macromoléculas celulares como también en la elevada producción de radicales libres.

Adicionalmente a estas radiaciones ionizantes, cabe destacar la presencia en el ambiente de las radiaciones electromagnéticas (radiaciones no ionizantes) con frecuencias de ondas entre los 100 Khz a 300 Ghz (ultra, supra y muy altas frecuencias). La aparición de éstas se remonta a algunos decenios atrás y está asociada con el progreso técnico científico. La proliferación en el número de fuentes que emiten radiaciones electromagnéticas ha traído como consecuencia la preocupación por conocer la influencia que sobre la salud tiene este factor físico, recién incorporado, a diversos puestos de trabajo. Las ondas electromagnéticas conllevan el peligro de efectos biológicos que pueden desembocar en efectos adversos para la salud. Uno de estos efectos adversos es el desbalance *redox* con el incremento en la producción de radicales libres y la disminución de las defensas antioxidantes¹⁹.

Además de estas fuentes generadoras de radicales libres como son las radiaciones, actualmente estamos expuestos en forma cotidiana a una serie de compuestos como aditivos alimenticios, colorantes, saborizantes, desinfectantes de alimentos, aunados a los fármacos que se consumen y a los propios hábitos alimenticios (grasas) que también son xenobióticos. Aunque resulte más complicado atajar el consumo de ciertos xenobióticos, como pueden ser los fármacos o los productos fitosanitarios, sí es posible llevar una dieta variada y equilibrada e intentar evitar ciertos alimentos, como los elevados en grasa, lugar donde se depositan los diferentes compuestos exógenos, o aquellos con aditivos que estimulan el consumo, como el glutamato sódico. Estos alimentos por ser muy palatables producen un incremento de apetito que conduce a una mayor ingesta y, por lo tanto, a un incremento de la obesidad, con el consecuente estado hiperglucémico.

Las alteraciones sobre la salud más frecuentemente asociadas a la exposición y consumo de estos xenobióticos tanto en animales de distintas especies (peces, reptiles, pájaros, mamíferos) como en el hombre, incluyen principalmente enfermedades hormono-dependientes entre las que se encuentran: disfunciones tiroideas, alteraciones en el crecimiento, aumento en la incidencia de problemas relacionados con el tracto reproductor masculino, disminución de la fertilidad, pérdida en la eficacia del apareamiento, anomalías del comportamiento, alteraciones metabólicas evidentes desde el nacimiento, desmasculinización, feminización y alteraciones del sistema inmune, e incluso incremento en la incidencia de diferentes tipos de cáncer, también incluyendo las enfermedades asociadas al estrés oxidativo.

Pese al desconocimiento en la mayoría de las patologías de si el estrés oxidativo es causa o consecuencia, los beneficios que puedan aportar la suplementación de antioxidantes se ha convertido en objetivo de multitud de investigaciones. Pese a que sus resultados aportan diferentes conclusiones, coinciden en la mejora de la calidad de vida, producido por el descenso del daño oxidativo, en los sujetos aquejados de las diversas patologías estudiadas. Sin embargo, no son tan evidentes los beneficios a sujetos sanos, ni se ha profundizado tanto en el estudio de dichos aditivos en la dieta, una carencia clamorosa de la mayoría de los trabajos. Por tal motivo, no parece considerable la suplementación de antioxidantes mientras que no se padezcan enfermedades que puedan alterar el balance *redox*. Pese a que no sea beneficioso este aporte dietético, sí lo es una dieta variada rica en alimentos con alto contenido en antioxidantes, con un gran porcentaje de frutas y verduras.

Aunque resulte bastante coherente la eliminación de los radicales libres para así eliminar el daño que puedan ocasionar, como las patologías asociadas, comentadas en los párrafos anteriores, los radicales libres tienen una función fisiológica en el organismo, surgidas quizá por una canalización evolutiva de su existencia hacia la funcionalidad. Entre sus funciones destacan la de participar en la fagocitosis, favorecer la síntesis de

colágeno, y la síntesis de prostaglandinas, activan enzimas de la membrana celular, disminuyen la síntesis de catecolaminas por las glándulas suprarrenales, modifican la biomembrana y favorecen la quimiotaxis. Aunque principalmente haya tratado las especies reactivas de oxígeno, existen también radicales libres con una naturaleza diferente, estos son los radicales libres de nitrógeno, familia de compuestos derivados del oxido nítrico. El oxido nítrico (ON), conocido radical libre, una molécula muy versátil que actúa como un mensajero intracelular con multitud de funciones, destacando su función como neurotransmisor.

Por todo lo expuesto anteriormente, no resulta difícil imaginarse el motivo del notable incremento de investigaciones en las que se valoran a los radicales libres como, al menos, mediadores de la enfermedad o como responsables de la misma, pero también como predictores de patologías^{20,21} e incluso como marcadores de calidad. Parece ineludible incrementar el empeño e inversión en los estudios referentes a este ámbito; como también en la búsqueda de formas de eliminación de las fuentes de radicales exógenos como los xenobióticos, y en el fomento del incremento de la defensa antioxidante.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

La autora ha completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y agradece a la Dra. Ana Coto Montes su colaboración en este trabajo. Declara que este trabajo ha sido realizado gracias a la financiación MICINN-10-BFU2010-20919 procedente del Ministerio de Economía y Competitividad de España, y que ha recibido la beca predoctoral de formación en investigación FI10/00065 del Instituto de Salud Carlos III, que depende del Ministerio de Economía y Competitividad de España. El formulario puede ser solicitado contactando a la autora responsable.

Referencias

1. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956 Jul;11(3):298-300. ↑ | [PubMed](#) |
2. Chung H Y, Sung B, Jung K J, Zou Y, Yu BP. The molecular inflammatory process in aging. *Antioxid Redox Signal.* 2006 Mar-Apr;8(3-4):572-81. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M T, Mazur M, Telsler J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Coto-Montes A, Caballero B, Sierra V, Vega-Naredo I, Tomás-Zapico C, Hardeland R, et al. Actividad de los principales enzimas antioxidantes durante el periodo de oreo de culones de la raza asturiana de los valles. *ITEA.* 2004. 100(1): 43-55. ↑ | [Link](#) |
5. Caballero B, Sierra V, Vega-Naredo I, Tomas-Zapico C, Rodriguez-Colunga MJ, Tolivia D, et al. Evolución de los enzimas antioxidantes en la maduración de carne procedente de dos cabañas autóctonas asturianas: Asturiana de los Valles y Asturiana de la Montana. *ITEA.* 2006. 102(3): 228-303. ↑ | [Link](#) |
6. Caballero B, Sierra V, Vega-Naredo I, Tomás-Zapico C, Rodríguez-Colunga MJ, Tolivia D et al. Activity of cathepsins during beef aging related to mutations in the myostatin gene. *J Sci Food Agri,* 2007. 87(2): 192-199. ↑ | [CrossRef](#) |
7. Loh KP, Huang SH, De Silva R, Tan H, Benny K., Zhun YZ. Oxidative stress: apoptosis in neuronal injury. *Curr Alzheimer Res.* 2006 Sep;3(4):327-37 ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Migliori L, Coppedé F. Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases. *Mutat Res.* 2002 Dec;512(2-3):135-53. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Kuchino Y, Mori F, Kasai H, Inoue H, Iwai S, Miura K et al. Misreading of DNA templates containing 8-hydroxydeoxyguanosine at the modified base and at adjacent residues. *Nature.* 1987 May 7-13;327(6117):77-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Maldonado-Saavedra O, Jiménez-Vázquez EN, Guapillo-Vargas MRB, et al. Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas. *Rev Med UV.* Julio - Diciembre 2010 ↑ | [Link](#) |
11. Olivares-Corichi IM, Ceballos G, Ortega-Camarillo C, Guzman-Grenfell AM, Hicks JJ. Reactive oxygen species (ROS) induce chemical and structural changes on human insulin invitro, including alterations in its immunoreactivity. *Front Biosci.* 2005 Jan 1;10:838-43 ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care.* 2003 May;26(5):1589-96. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest.* 2005 Mar;115(3):500-8. ↑ | [PubMed](#) | [PMC](#) |
14. Minetti M, Agati L, Malorni W. The microenvironment can shift erythrocytes from a friendly to a harmful behavior: pathogenetic implications for vascular diseases. *Cardiovasc Res.* 2007 Jul 1;75(1):21-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. de Luxán-Delgado B, de Gonzalo-Calvo D, Rodríguez-González S, et al. Deleterious profile of emergent geriatric biomarkers in elderly population with cardiovascular disease. En: Congreso Envejecimiento: La investigación en España y Europa; 2011. ↑
16. de Luxán-Delgado B., de Gonzalo-Calvo D, Suárez FM, Solano JJ, et al. Cellular And Serological Inflammatory Biomarkers Of Cardiovascular Disease In Elderly. En: 7 Congreso de la EUGMS, 53 Congreso de la SEGG, 32 Congreso de la SAGG; 2011 ↑
17. García-Macia M, Vega-Naredo I, De Gonzalo-Calvo D, Rodríguez-González SM, Camello PJ, Camello-Almaraz C, et al. Melatonin induces neural SOD2 expression independent of the NF-kappaB pathway and improves the mitochondrial population and function in old mice. *J Pineal Res.* 2011 Jan;50(1):54-63. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

18. de Gonzalo-Calvo D, Fernández-García B, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, García-Macia M, Suárez FM et al. Long-term training induces a healthy inflammatory and endocrine emergent biomarker profile in elderly men. Age (Dordr). 2011 Jun 4. 21643762 ↑
19. Guerrero-Abreu J, Pérez-Alejo JL. Las radiaciones no ionizantes y su efecto sobre la salud humana. Rev Cubana Med Milit .2006.35(3). ↑ | [Link](#) |
20. de Gonzalo Calvo D, de Luxán Delgado B, Rodríguez González S, García Macia M, Suárez FM, Solano JJ et al. Emergent geriatric biomarkers of one year all-causes hospitalization in institutionalized elderly population. En: Congreso Envejecimiento: La investigación en España y Europa; 2011. ↑
21. de Gonzalo-Calvo D, de Luxán-Delgado B, Suárez FM, Solano JJ, Rodríguez-Colunga MJ, Coto-Montes. Inflammatory biomarkers of 1-year all-cause mortality in institutionalized elderly population. En: Congreso de la EUGMS, 53 Congreso de la SEGG, 32 Congreso de la SAGG; 2011. ↑



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.