



Estrés Oxidativo Cuando el equilibrio se pierde

Prof. Mg. Díaz Guillermo, Prof. Mg. Escobar Wladimir
Prof. Mg. Pizarro Evelyn

RESUMEN

En la siguiente revisión se aborda el proceso oxidativo desde diferentes puntos de vista. En una primera instancia se abordan los conceptos fundamentales que darán la posibilidad de entender de una mejor manera el tema: definiciones de oxidación, antioxidantes, radicales libres, etc.; luego, se divide en tres grandes temas: el ejercicio físico y el estrés oxidativo; estrés oxidativo relacionado con algunas enfermedades, y el estrés oxidativo en músculo en desuso.

El proceso bioquímico de pérdida de electrones llamado oxidación, siempre se ha asociado a otro proceso llamado reducción. Siendo esta oxidación fundamental para la vida ya que participa en los procesos de obtención de la energía celular. Sin embargo, cuando existe un exceso de oxidación aparece el estrés oxidativo que es una realidad compleja en todos los niveles biológicos, que no se puede medir ni definir con un solo parámetro.

Por otra parte, la actividad física genera radicales libres, pero los radicales libres en bajas concentraciones actúan como un mediador fisiológico para la adaptación del organismo a la actividad física, generando una serie de adaptaciones metabólicas en su proceso.

Queda por explorar, con mayor profundidad y aclarar si ROS contribuyen a la regulación a la baja de la síntesis de proteínas que se produce durante el desuso en el músculo esquelético, ya que hasta la fecha la mayoría de los estudios relacionados con radicales libres y la atrofia muscular se han centrado en la proteólisis.

INTRODUCCIÓN.

El estrés oxidativo es provocado por radicales libres los que son una molécula o un fragmento de una molécula que contiene uno o más electrones desapareados en un orbital externo (1), dándole una configuración espacial que genera una alta inestabilidad, dándole un carácter altamente reactivo con enorme capacidad para combinarse con otras moléculas del organismo robando sus electrones para lograr su estabilidad.

La mayoría de los radicales libres producidos in vivo son oxidantes, capaces de oxidar una gama de moléculas biológicas, incluyendo carbohidratos, aminoácidos, ácidos grasos y nucleótidos.(2)

En el organismo encontramos dos procesos químicos los cuales denominamos exergónicos, que es una reacción química que libera energía en el cual el oxígeno es el aceptor final de los electrones que se liberan de los átomos de hidrógeno obtenido de los nutrientes. El segundo proceso es de característica endergónico, este proceso utiliza la energía libre de la oxidación.

En nuestro organismo todas las células aeróbicas están sujetas a estrés oxidativo. El organismo ha desarrollado una serie de mecanismos de defensa antioxidante enzimática y no enzimática, diseñados para protegerse de la acción de los radicales libres.

Según Halliwell podemos definir antioxidante como "cualquier sustancia que, en bajas concentraciones comparado con el sustrato oxidable, disminuye significativamente o inhibe la oxidación de este sustrato" (3), los antioxidantes exógenos actúan.

Son moléculas suicidas, ya que se oxidan al neutralizar al radical libre, por lo que la reposición de ellos debe ser continua, mediante la ingestión de los nutrientes que los contienen, una de las vitaminas antioxidantes es la vitamina C (ácido ascórbico) es hidrofílica, y al contrario que la vitamina E, funciona mejor en medios acuosos (4).

Las primeras investigaciones sobre el estrés oxidativo provocado por el ejercicio físico fueron hechas durante el año 1978 en donde se demostró por primera vez que el ejercicio físico podía inducir a un incremento en la peroxidación lipídica. Dillard y col. observaron un aumento de 1,8 veces en el nivel de pentosas exhaladas, un posible subproducto del daño oxidativo lipídico, luego de 60 minutos de bicicleta a 25-75% del VO₂máx. Desde entonces se han acumulado crecientes evidencias que sostienen la hipótesis de que la actividad física tiene la posibilidad de aumentar la producción de radicales libres y conducir al estrés oxidativo.

Sabemos que los radicales libres del oxígeno son especies altamente reactivas que pueden provocar un amplio espectro de daños celulares incluyendo la inactivación de enzimas, la peroxidación de lípidos, la oxidación de proteínas y lipoproteínas; y varios factores que, se han reportado, son causa de generación de radicales libres en sistemas biológicos (5).

El ejercicio físico, que está asociado con el incremento en la generación de radicales libres principalmente es el ejercicio de alta intensidad, debido al desequilibrio que causa en relación a la producción y eliminación de radicales libres, debido al dramático incremento en el consumo de oxígeno (6).

También relacionamos el estrés oxidativo con la mayoría de las enfermedades de los países desarrollados como son: aterosclerosis, osteoporosis, obesidad, procesos reumáticos, alteraciones cardiacas y metabólicas entre otras, que tienen su origen en el exceso de alimentos, tabaco, alcohol y fármacos, en la elevada presencia de factores estresantes y en la ausencia, casi total, de actividad física.

También puede ser importante en el envejecimiento. La teoría del envejecimiento supone que este resulta de la acumulación de lesiones orgánicas debidas a radicales libres; también se ha detectado una menor actividad proteolítica que en las células jóvenes (7). Sin embargo, las especies reactivas de oxígeno pueden resultar beneficiosas ya que son utilizadas por el sistema inmunitario como un medio para atacar y matar a los patógenos.

Otro punto importante dentro de este artículo es la relación con el estrés oxidativo y la atrofia del músculo en desuso, aunque existen relativamente pocas investigaciones relacionadas con el tema, es sabido que numerosos procesos celulares de señalización modulan la atrofia muscular durante la actividad prolongada, por ejemplo, la exposición del músculo esquelético al estrés oxidativo (es decir, el peróxido de hidrógeno) aumenta la expresión de los componentes importantes del proteasoma, este es un complejo proteico grande presente en todas las células eucariotas que se encargan de realizar la degradación de proteínas.

A continuación se presenta la información recopilada respecto al estrés oxidativo, abordado de diferentes puntos de vista, en relación con el ejercicio físico, enfermedades y músculo esquelético en desuso.

1. CÓMO SE PRODUCE EL DESEQUILIBRIO

1.1 Radicales libres

Los radicales son átomos o grupos de átomos, que tienen un electrón desaparecido por que tienden a robar un electrón a las molécula estables, con el fin de lograr su estabilidad electroquímica, ya que tienen fama de moléculas inestables, por lo tanto, reactivas. Además presentan las características de ser orgánicas e inorgánicas, y se pueden formar en la atmósfera por radiación (9).

Una vez que el radical libre ha conseguido sustraer el electrón que necesita para aparear su electrón libre, la molécula se convierte a su vez en un radical libre por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una verdadera reacción en cadena que destruye nuestras células (fig.1).

Los radicales libres tienen duración de microsegundos, pero a su vez tienen la capacidad de reaccionar con todo lo que esté a su alrededor provocando un gran daño a moléculas y a membranas celulares (9-10). Estos son intrínsecamente deletéreos. De hecho, nuestro propio cuerpo los fabrica en cantidades moderadas para luchar contra bacterias y virus. Los radicales libres producidos por el cuerpo para llevar a cabo determinadas funciones son neutralizados fácilmente por nuestro propio sistema. Con este fin, nuestro cuerpo produce unas enzimas (como la catalasa o la dismutasa) que son las encargadas de neutralizarlos (11).

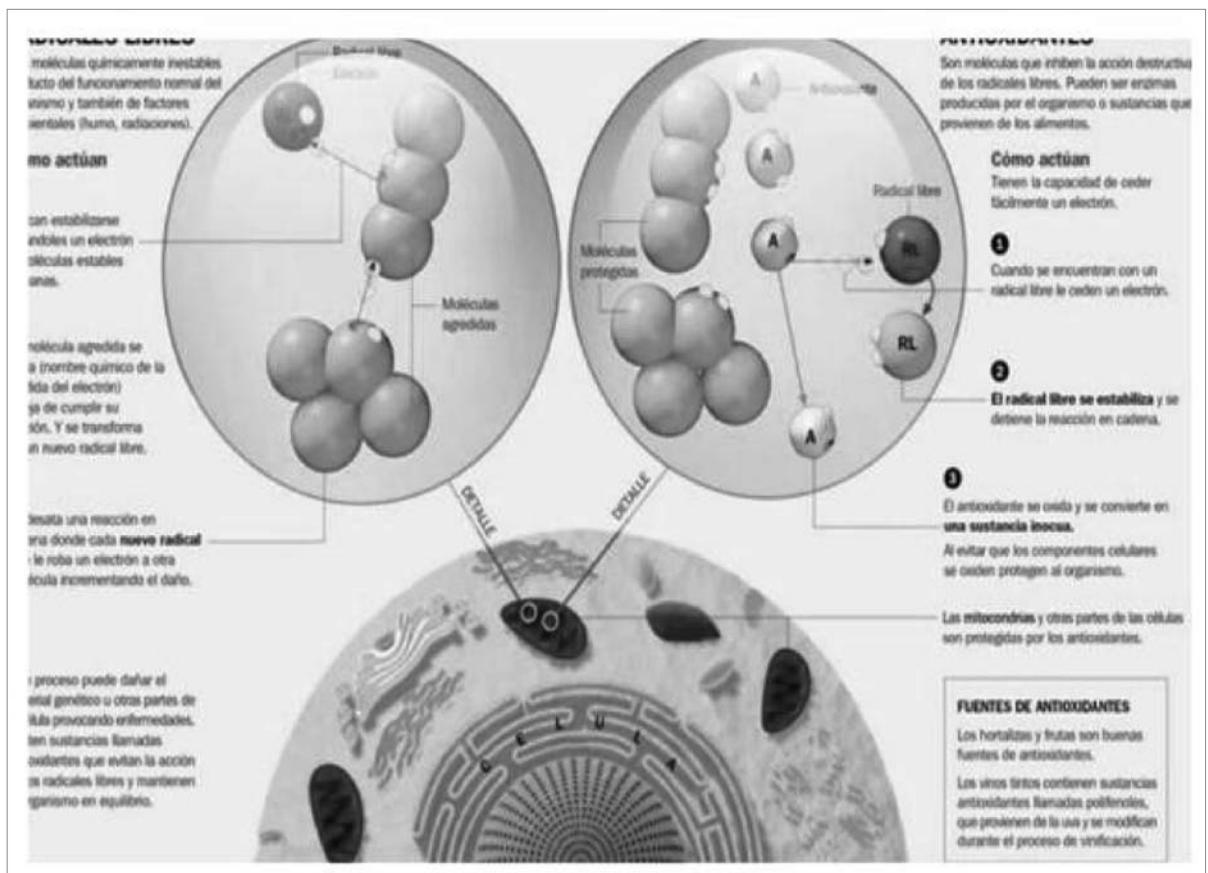


Fig N° 1: muestra los átomos que posteriormente interactúan dentro de la mitocondria.

1.3 Oxidación

La capacidad del cuerpo humano para prevenir diversas enfermedades crónicas depende en gran medida de sus habilidades para combatir los efectos nocivos asociados a una sobre producción de radicales libres. Teniendo presente que en el cuerpo humano se forman en la llamada fosforilación oxidativa, en la cual interactúan dos procesos los que posteriormente tienen lugar en la mitocondria (11).

Uno de los procesos es el nombrado espontáneo al que igualmente se le llama exergónico, en el cual el oxígeno es el aceptor final de los electrones que se liberan de los átomos de hidrógeno obtenido de los nutrientes (2-4).

El segundo proceso es de característica endergónico, el cual recibe el nombre de fosforilación. En este proceso se incorpora un grupo fosfato de ADP; para recintetizar ATP, este proceso utiliza la energía libre de la oxidación (10-12).

1.4 Antioxidantes

Las reacciones químicas de los radicales libres se dan constantemente en las células de nuestro cuerpo y son necesarias para la salud, pero el proceso debe ser controlado con una adecuada protección antioxidante (14-15). Un antioxidante es una sustancia capaz de neutralizar la acción oxidante de los radicales libres, liberando electrones en nuestra sangre que son captados por los radicales libres, manteniendo su estabilidad. Nuestro

organismo está constantemente luchando contra los radicales libres (14).

1.5 Mecanismo de defensa antioxidante del organismo

Los mecanismos de defensa del organismo son variados, pero no suficientes para prevenir la oxidación. Un mecanismo de caída del antioxidante produciría un desbalance que podría causar efectos, llamado estrés oxidativo (10-12).

Fig N° 2 la función de las enzimas el Glutation peróxidas tiene como función proteger la hemoglobina de los eritrocitos de una rotura oxidativa. La Catalasa una enzima que se encuentra en organismos vivos y cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en oxígeno y agua. Y la superóxido dismutasa cataliza la dismutación de superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno. Debido a esto es una importante defensa antioxidante en la mayoría de las células expuestas al oxígeno (12).

1.6 Vitaminas

La vitamina E se encuentra en muchos alimentos, de origen vegetal, sobre todo en los de hoja verde, semillas, entre ellos el brócoli, las espinacas, la soja, el germen de trigo y la levadura de cerveza, también puede encontrarse en alimentos de origen animal como la yema de huevo. La vitamina C es un potente antioxidante, actuando para disminuir el estrés oxidativo, un substrato para la ascorbato-peroxidasa, así como un cofactor enzimático para

Mecanismo de defensa	Referencias	Función	Participante
Enzimático	Conjunto de proteínas. Si bien los alimentos no contribuyen a las enzimas, contribuyen a los microminerales requeridos para la biosíntesis de tales enzimas	Favorece la remoción de radicales libres de especie pro oxidante	<ul style="list-style-type: none"> • Enzimas • Glutación peroxidasa • Catalasa • Superóxido dismutasa
No enzimático	Conjunto de moléculas que interactúa con los radicales libres. La mayor parte de las moléculas contribuyen a la defensa antioxidante, proviene de nuestra alimentación	Defensa antioxidante en el organismo	<ul style="list-style-type: none"> • Atocoferol (Vitamina E) • Acido ascórbico (Vitamina C) • B caroteno o Provitamina A • Proteínas transportadoras de metales de transición • Captadores de radicales libres (polifenoles)

la biosíntesis de importantes bioquímicos. Generalmente se conoce como caroteno al compuesto químico llamado más específicamente -caroteno (léase beta-caroteno). Este es el Carotenoide más abundante en la naturaleza y el más importante para la dieta humana. (12)

Entonces comprendemos el estrés oxidativo cuando el aumento del contenido intracelular de especies reactivas del oxígeno, sobrepasa las defensas antioxidantes de la célula y se produce el estrés oxidativo, a través del cual se induce daño a moléculas biológicas como lípidos, proteínas, etc. (11). El estrés oxidativo altera la funcionalidad celular, contribuyendo o retroalimentando el desarrollo de enfermedades degenerativas como la Aterosclerosis, cardiomiopatías, enfermedades neurológicas, cáncer, etc. (13).

1.7 Estrés Oxidativo

Una de los elementos importantes en el estrés oxidativo es el oxígeno. Es imprescindible para la vida, pero solo el 95% del que consumimos sigue la ruta fisiológica en condiciones normales, el resto sufre sucesivas reducciones donde se generan moléculas altamente tóxicas denominadas especies reactivas del oxígeno (15).

El oxígeno se encuentra en su forma más estable (O₂); así es poco reactivo con una velocidad de reacción a temperatura fisiológica baja. Sin embargo, por reacciones puramente químicas, por acciones enzimáticas o por efecto de las radiaciones ionizantes, se pueden producir una serie de especies químicas reactivas, prooxidantes o radicales libres (altamente reactivos) que son capaces de dar lugar a múltiples reacciones con otros compuestos presentes en el organismo y producir daño celular (14-15).

El balance oxidativo del organismo humano es esencial para la regulación metabólica, la producción de energía, la activación o inactivación de biomoléculas, la transducción de señales, el recambio celular, el control del tono vascular entre otros. Si este balance entre los sistemas oxidantes y los antioxidantes se desequilibra a

favor de los primeros, por la producción excesiva de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno junto con el debilitamiento de los sistemas antioxidantes induce una situación conocida como estrés oxidativo (13).

El estrés oxidativo, debido a la dificultad existente para detectar directamente los radicales libres, se puede conocer mediante la medición de los productos de las reacciones oxidativas (peroxidación lipídica, oxidación del DNA, oxidación de proteínas), o mediante el conocimiento de la depleción de sustancias Antioxidantes (15).

2. ESTRÉS OXIDATIVO Y ACTIVIDAD FÍSICA

Como es conocido, la actividad física genera radicales libres, pero los radicales libres en bajas concentraciones actúan como un mediador fisiológico para la adaptación del organismo a la actividad física, pero no mejoran la performance del individuo (16).

Como los radicales libres son necesarios para la adaptación a la hipoxia inducida por el ejercicio y la óptima contractilidad muscular, la suplementación antioxidante se convierte en un mediador importante a nivel fisiológico. Esto explica por qué si bien disminuye los marcadores de estrés oxidativo, no mejora el desempeño físico. El ejercicio se considera como una condición de generación excesiva de radicales libres.

Cuadro 4: Radicales libres de oxígeno que aumentan con el ejercicio agudo

Radical	Fórmula	Referencia
Hidroxil	OH	McArdle et al. ⁴⁸
Superóxido	O ₂	Close et al. ⁴⁹
Peróxido de hidrógeno	H ₂ O ₂	Servais et al. ⁵⁰

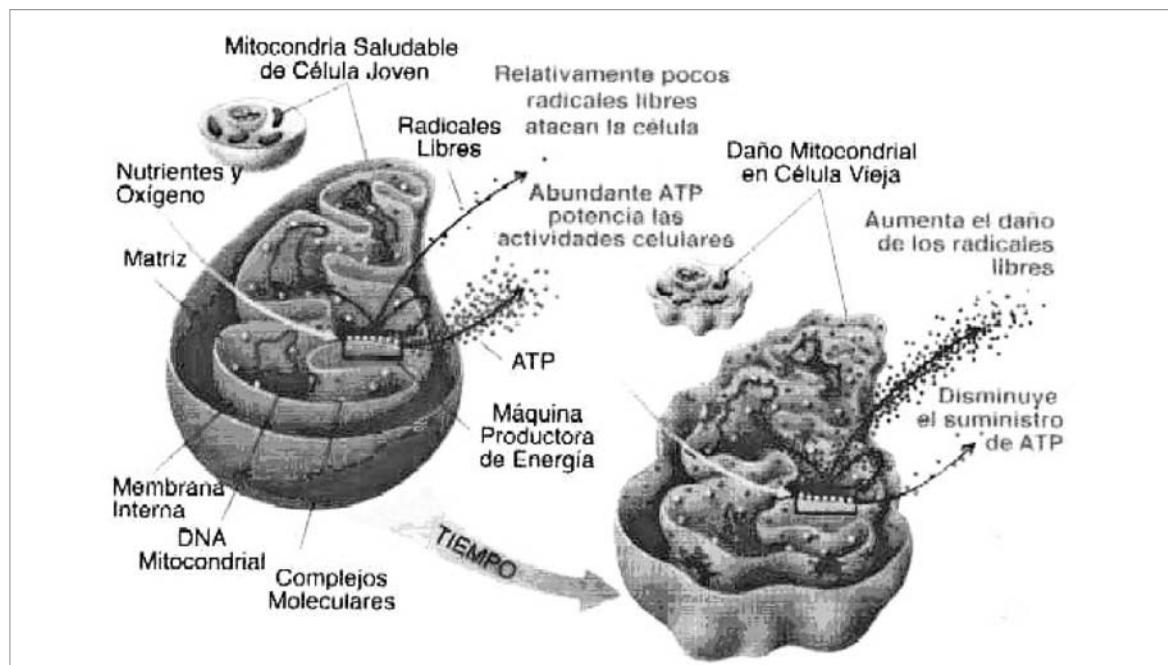


Imagen n° 1: Cuadro comparativo de mitocondria saludable (joven) versus mitocondria desgastada (ancianos).

Así mismo, en respuestas compensatorias por parte de los sistemas antioxidantes (17), y aunque los mecanismos de su generación no están completamente claros, algunas de sus posibles fuentes incluyen: 1) procesos de isquemia-reperfusión; 2) oxidación de hemoglobina y mioglobina; 3) formación programada por las células del sistema inmune y 4) formación durante el metabolismo oxidativo. Estos mecanismos pueden actuar de forma sinérgica y también es probable que algunos de ellos contribuyan en magnitud diferente según el tipo de ejercicio realizado y su intensidad (18).

2.1 Procesos de isquemia y reperusión

La actividad física produce la hipoxia transitoria en varios órganos de nuestro cuerpo, e incluso existe evidencia que pueden desencadenar cuadros de isquemia, la cual es un menor riego sanguíneo a nivel celular. Lo anterior, a partir de estudios realizados a deportistas, o los que se les mide la saturación de la hemoglobina mediante la pulsioximetría,

que es la medición no invasiva del oxígeno transportado por la hemoglobina en el interior de los vasos sanguíneos. Se realiza con un aparato llamado pulsioxímetro o saturómetro.

Estos estudios han demostrado que la actividad física realizada en condiciones de normoxia ambiental disminuye la pO_2 muscular desde un valor de 34 mmHg en reposo hasta 2-5 mmHg a intensidades de 60% a 100% de la carga máxima (19), y cuando la actividad física se realiza en condiciones de hipoxia ambiental, a nivel muscular resulta una hipoxia incluso más intensa, pudiendo llegar a situaciones de anoxia (20).

2.2 Oxidación de Hemoglobina y Mioglobina

Las proteínas funcionales tanto de la hemoglobina como de la mioglobina pueden autogenerar una oxidación, logrando así la formación de un anión superóxido o de un peróxido de hidrógeno. Luego de realizar un esfuerzo entre el 55% a 95% del VO_{2Max} puede provocar una acentuación de la concentración

intraeritrocitaria de hemoglobina oxidada en vivo. El incremento observado es muy relacionado tanto en sujetos entrenados como en no entrenados, en ejercicios maximales y submaximales (21). Al paso de una hora, los valores de hemoglobina oxidada retornaron a sus valores iniciales, pero no se tiene una respuesta fisiológica al respecto de esta manifestación. Pero existe o se sugiere la existencia de un sistema de resguardo, el cual mantiene el control del eventual daño potencial, el cual activa a sistemas enzimáticos de defensa antioxidante intraeritrocitarios, tales como: catalasa, superóxido dismutasa (21).

Otra explicación a esta manifestación fisiológica, es por el proceso de hemólisis. Según los últimos hallazgos (sujetos a más estudios y experimentos) a intensidades moderadas e intensas de ejercicio físico se genera hemólisis, por ende, también se puede oxidar hemoglobina plasmática liberada en la hemólisis (22).

2.3 Formación por las células inmune

El ejercicio físico varía el número de la función de los glóbulos blancos, este además aumenta la liberación y movimiento de neutrófilos, así teniendo las células una mayor capacidad de producir aniones de supe-

róxido y de peróxido de hidrógeno, posteriormente a un ejercicio intenso (mayor al 70% del VO₂Max) o de larga duración por sobre los 45 minutos) aparece un deterioro de la función inmunitaria, la cual se ve afectada dependiendo de la alteración basal debido al estrés oxidativo (23 -24).

2.4 Formación de Radicales Libres durante el metabolismo oxidativo

Al pasar las décadas, se creía que el flujo de oxígeno mitocondrial para suplir las demandas requeridas del ATP por la actividad física era el único argumento para la producción en exceso de radicales libres a nivel mitocondrial (25). Pero, hoy en día, en contraste con lo de hace un par de décadas atrás, existe evidencia científica que la hipoxia muscular, que se genera en la actividad física, afecta en la producción de radicales libres pero no en grandes cantidades (26). En la investigación recién citada, se mostró que la mitocondria puede actuar como un sensor del oxígeno para dar una respuesta lo más eficaz y eficiente a la hipoxia y produce de manera controlada aniones de superóxido en el complejo III de la cadena de transporte de electrones, específicamente en el espacio intermembrana-mitocondrial.

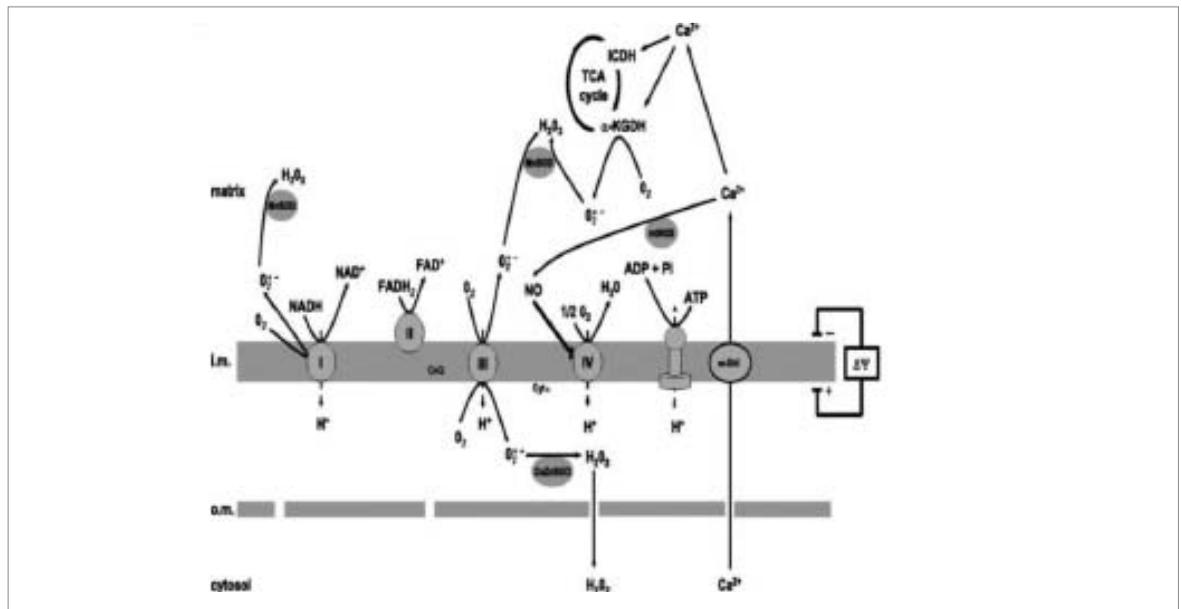


Imagen n° 2: Cuadro demostrativo de la cadena de transporte de electrones.

En el proceso descrito se libera hacia el cortisol donde logra equilibrar el Factor que es Inducido por la Hipoxia (HIF-1/HIF-2) los cuales son los mediadores de las respuestas a la hipoxia, incluyendo la activación transcripcional de los genes de eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento endotelial vascular VEGF, enzimas glicolíticas, transferrina y mioglobina (27). El HIF-1 se transcribe y traduce adicionalmente, no obstante en condiciones de normoxia e hipoxia es degradado luego de su hidroxilación, por un grupo de hidroxilasas de prolina. La hidroxilación y la degradación del HIF-1 se inhiben en condiciones de hipoxia por la generación de radicales libres (27), pero también se generan cantidades adicionales de radicales libres durante la hipoxia, se cree que éstas no son suficientes para inhibir las hidroxilasas de prolina cuando ellas se encuentran a un nivel cercano a su actividad máxima.

Esto nos dice el por qué solo la hipoxia resulta en la estabilización del HIF-1. Dado a lo mencionado anteriormente, se puede debatir la teoría de la producción mitocondrial de radicales libres durante la actividad física. No sería debido a la cadena de transporte de electrones que desencadenaría un aumento en la producción de radicales libres, sino que, puede ser una producción controlada de radicales libres y la mitocondria actúa como sensor de oxígeno, el cual sería capaz de detectar el descenso de pO₂ muscular (mitocondria) que sucede durante la actividad física (20), lo cual conlleva a producir y liberar más aniones de superóxido hacia el citosol, formando respuestas adaptativas a la hipoxia generada por el ejercicio a través del equilibrio del HIF-1.

Hay que destacar que la producción controlada de iones superóxidos durante la hipoxia inducida por la actividad física sería beneficiosa dentro de cierto punto de concentraciones, ya que, si es excesivo no se podrían observar las respuestas adaptativas beneficiosas que son mediadas por el HIF-1 y prevalecerían en cambio, los efectos no deseados sobre los diversos mecanismos celulares (28).

2.5 Estrés Oxidativo y rendimiento deportivo

Cuando comienza la formación de radicales libres inducida por la actividad física, se produce una

adaptación consecuente de los sistemas antioxidantes muy parecida a otras respuestas fisiológicas durante la actividad física en las que una sobrecarga altera el equilibrio y produce cambios regenerativos y adaptativos que conceden al organismo suplir la sobrecarga. Durante varias décadas se consideró que los radicales libres inducidos por la actividad física eran letales para esta propiamente tal y se debían evitar. A un nivel celular, debido al estrés oxidativo en unidades celulares pueden verse afectadas propiedades fisiológicas básicas de la fibra muscular, tales como, la excitabilidad causada por el daño de la bomba Na/K ATPasa (29). Esto afecta la capacidad para desarrollar potenciales de acción, la articulación de excitación-contracción además de la contractilidad, por el daño de la bomba calcio ATPasa del retículo sarcoplasmático. Por otro lado, las proteínas contráctiles y las enzimas del metabolismo energético también son susceptibles de daño oxidativo.

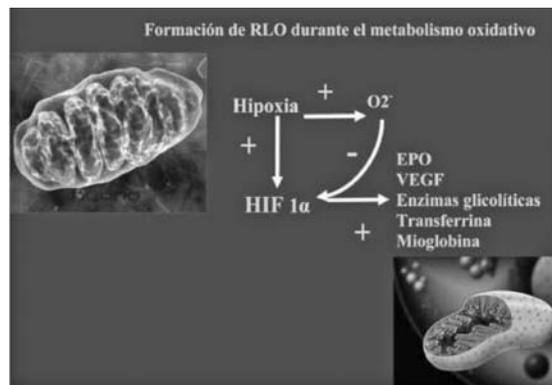


Imagen n° 3: Formación de Radicales Libres durante el metabolismo oxidativo, EPO: Eritropoyetina, Hif-1: factor inducible por la hipoxia, VEGF: factor de crecimiento endotelial.

Por otro lado, los radicales libres sobre el desempeño propiamente tal, provienen casi en su mayoría de experimentos in situ, específicamente en modelos de animales usando de estas fibras musculares aisladas tratadas con sustancias oxidantes, las cuales han demostrado una modificación de la contractibilidad, también la disminución de la fuerza máxima y el aumento de la fatiga, todos estos fenómenos

que son restituidos por la adición de sustancias antioxidantes o reductoras.

Pero, alguno de los experimentos colocaron en evidencia que es imprescindible un nivel basal de sustancias oxidantes para un óptimo funcionamiento de los aparatos de la máquina contráctil. Lo cual sirvió para generar una nueva teoría del papel que juegan los radicales libres en la actividad física, porque es necesario un nivel base de radicales libres para la contractilidad muscular sea eficiente y eficaz. En situaciones basales el músculo en reposo tiene un nivel muy bajo de producción de radicales libres, por ende, el equilibrio rédox se encuentra en un estado respectivamente reducido, por lo cual, aminora la contractibilidad del músculo.

La actividad muscular intensa, genera mayores producciones de radicales libres y promueve el equilibrio rédox a un estado oxidado, por ende, descienden los niveles de la fuerza. En un espacio intermedio entre los dos polos, existe un estado rédox que perfecciona la producción de fuerza en el musculo esquelético (30).

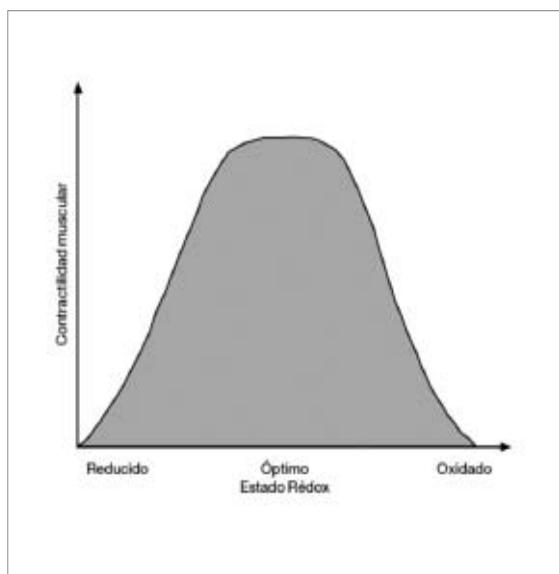


Imagen n° 4: Contractilidad muscular respecto al estado REDOX. Nivel óptimo de producción de Radicales Libres para conseguir el máximo potencial contráctil de la célula muscular.

2.6 Suplementación antioxidante y actividad física

La suplementación vía exógena con antioxidantes advierte el estrés oxidativo provocado por la actividad física en varios tejidos, en humanos como en animales (31). Pero, hay que tener claro que los radicales libres desempeñan un rol importante en funciones fisiológicas. En actividad física, estos pueden estar actuando como mediadores de algunas posibles respuestas adaptativas. Evidencias científicas, muestran que la suplementación antioxidante puede afectar en una forma negativa a la adaptación muscular en la actividad física (32).

En cambio, la suplementación vía exógena (oral) con vitamina C previene el incremento adaptativo en la actividad física del superóxido dismutasa, catalasa y el contenido de proteínas de impacto térmico que se observa en respuesta a la actividad física en sujetos humanos no suplementados (17).

En deportistas, tiene que haber un resguardo con la suplementación antioxidante en dosis altas, debido a que pueden interferir en el proceso mismo de adaptación a la actividad física (33). Según diversas teorías con respecto al estado rédox óptimo para la contractilidad muscular y el equilibrio rédox, dicen que la suplementación antioxidante aguda, en comparación con la de larga aplicación podría llegar a tener un efecto beneficioso por sobre la performance en la actividad física, debilitando los efectos desfavorables de altas cantidades de radicales libres, pero a la vez, mediante una rápida acción de radicales libres v/s la contractibilidad. Todos estos cambios, potencialmente beneficiosos no serían esperables con la suplementación antioxidante a largo plazo, porque con el paso del tiempo, el estado rédox de la célula podría volver a su estado de equilibrio inicial, y esto significa que la capacidad contráctil no es la más óptima; es por esto que, los estudios que hablan de la suplementación a largo plazo en humanos no han demostrado una mejoría en la actividad física (34). Para concluir, puede existir un efecto benéfico potencialmente en la suplementación con antioxidantes sobre la

performance en la actividad física, ya que, produce un papel de protección en la actividad de la bomba Na/k ATPasa, pero también podría estar involucrada en este proceso la adaptación a la hipoxia. Actualmente, el efecto de los radicales libres en la actividad física, estaría mediado directamente por el equilibrio y estabilización del HIF-1, el cual traería consigo la protección del estrés oxidativo en la actividad física.

3. ENFERMEDADES Y EL ESTRÉS OXIDATIVO

En este capítulo conoceremos algunas de las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, sin duda son muchas las que encontramos en la bibliografía, pero solo se considerarán, dos enfermedades que tienen relación con el síndrome metabólico como la hipertensión y la diabetes tipo II. Como se mencionó en el capítulo anterior la oxidación es un proceso bioquímico de pérdida de electrones siempre asociado a otro de captación que llamamos reducción.

Sin embargo, cuando existe un exceso de oxidación aparece el estrés oxidativo que es una realidad compleja en todos los niveles biológicos que no se puede medir ni definir con un solo parámetro. Hay una multitud de enfermedades que se han relacionado con el estrés oxidativo y la generación de radicales libres.

3.1 Algunas enfermedades asociadas al estrés oxidativo

3.1 Diabetes mellitus:

Los altos niveles de glucosa característicos de la diabetes inducirían a reacciones no enzimáticas de proteínas. Las concentraciones altas de glucosa, típicas de estados diabéticos, la producción de radicales libres de oxígeno se incrementa en presencia de metales de transición (35-36). Pero el aumento de estrés oxidativo descrito en los diabéticos, no está únicamente relacionado con la aceleración en la producción de radicales libres de oxígeno, sino también por la disminución de antioxidantes.

Se ha demostrado que altos valores de glicemia conducen a un estrés oxidativo (35).

Esto se debe a que la glucosa se autooxida y da lugar a la formación de alfacetoaldehídos, peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y radical superóxido (O₂), entre otras especies reactivas del oxígeno. Se plantea que el descontrol de la glicemia conduce al incremento de la velocidad de los procesos de glicosilación y oxidación de lípidos y proteínas de membrana, lo que provoca cambios conformacionales de estas macromoléculas y, por lo tanto, el deterioro de sus funciones (36).

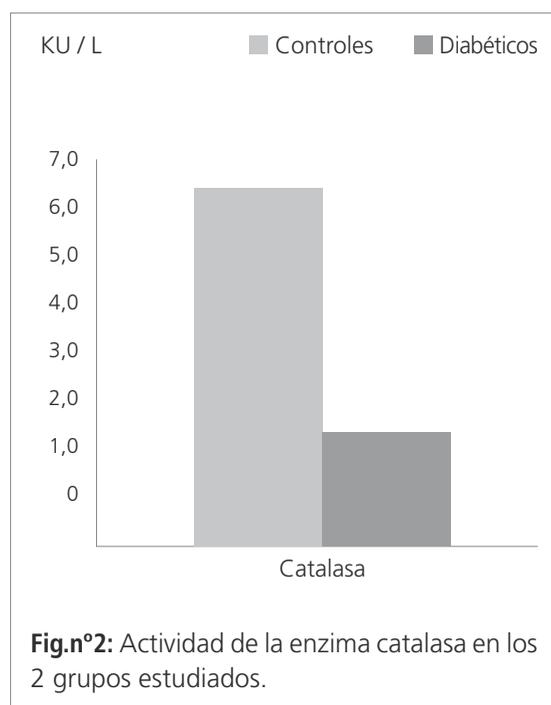
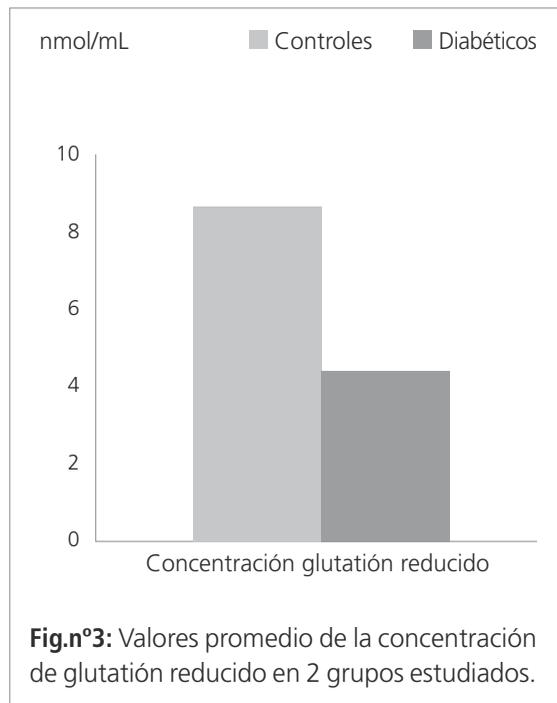


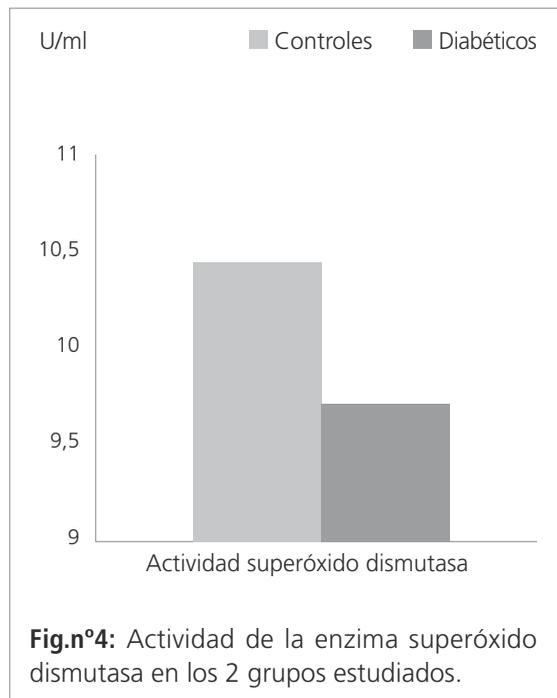
Fig.nº2: Actividad de la enzima catalasa en los 2 grupos estudiados.

El valor medio de la actividad de la enzima antioxidante catalasa resultó ser significativamente inferior en los pacientes diabéticos, comparado con los pacientes normales (fig. 2)

Se observó una disminución en los niveles de glutatión reducido, un antioxidante endógeno de gran importancia por su participación en los procesos de detoxificación de los compuestos dicarbonilos (fig. 3).



La actividad de SOD disminuyó en el grupo diabético en relación con el control, pero la disminución no fue significativa (fig. 4).



3.2 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial puede ser considerada como un conjunto de resultados sistémicos, producidos por los radicales libres de oxígeno. Probablemente los antioxidantes y rastrillos de radicales libres de oxígeno, sean una nueva expectativa de tratamiento, implicando en ello acciones terapéuticas que actúen beneficiosamente sobre las manifestaciones presentes en la anatomía patológica (fibrosis, hipertrofia) y en la bioquímica de la hipertensión arterial (37).

En la hipertensión arterial se ha encontrado aumento de la peroxidación de lípidos, tanto en plasma como en las membranas celulares, así como un aumento en la cantidad total de lípidos y una disminución de la capacidad antioxidante(36). La hipertensión arterial predispone a acelerar la aterosclerosis, al menos en parte a causa de la sinergia entre elevación de presión sanguínea y otros estímulos aterogénicos que inducen estrés oxidativo en los vasos arteriales (36- 37).

4. ANTECEDENTES SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL MUSCULO ESQUELÉTICO POR DESUSO

Los periodos prolongados de inactividad del músculo esquelético como por ejemplo, la inmovilización de la extremidad, el reposo en cama por periodos prolongados o vuelo espacial, se traducen en una pérdida de masa y fuerza muscular (5). Nos encontramos con un gran número de investigación que indica que el estrés oxidativo es un importante contribuyente a numerosos procesos celulares de señalización que modulan la atrofia muscular durante la inactividad prolongada, por ejemplo, la exposición del músculo esquelético al estrés oxidativo (es decir, el peróxido de hidrógeno) aumenta la expresión de los componentes importantes del proteasoma (El proteasoma o proteosoma es un complejo proteico grande presente en todas las células eucariontes, estas representan un importante mecanismo por el cual las células controlan la concentración de determinadas proteínas mediante la degradación de las mismas).

El objetivo de esta revisión es ofrecer una sinopsis del conocimiento actual sobre el vínculo entre especies reactivas de oxígeno (ROS) y proteolítica (que son enzimas que ayudan a digerir las proteínas contenidas en los alimentos, el cuerpo produce estas enzimas en el páncreas, principalmente la tripsina y la quimotripsina) y de los componentes esqueléticos en desuso y la atrofia muscular. En el primer segmento de este artículo se introducen modelos experimentales para estudiar la atrofia muscular, también presentar una visión general de los eventos bioquímicos que conducen a la pérdida de myonuclei en la atrofia muscular, seguida por una discusión de las principales vías proteolíticas que contribuyen a la atrofia muscular por desuso.

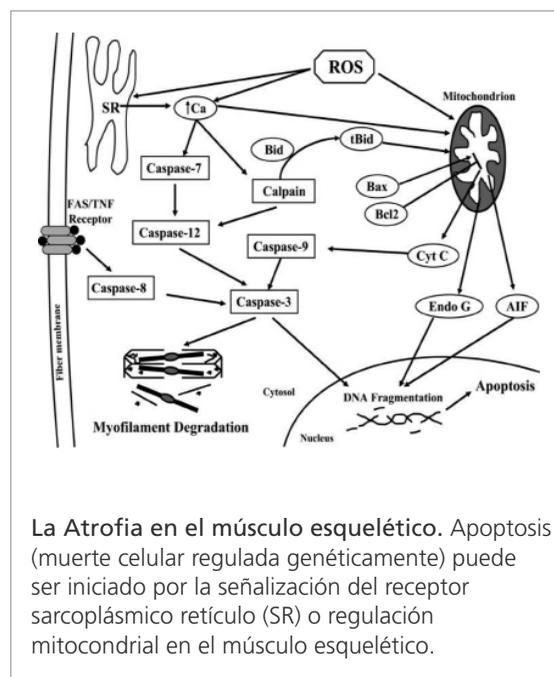
A continuación, se resumen las principales vías involucradas en la producción de radicales libres en el músculo esquelético y los componentes proteolytic en el músculo esquelético. El primer segmento de este artículo introducirá modelos experimentales para estudiar la atrofia del músculo. El segmento final de este identificará vacíos en nuestro conocimiento sobre el estrés oxidativo en la atrofia del músculo por desuso.

4.1 Los modelos experimentales para investigar la atrofia muscular por desuso.

Debido a la complejidad de realizar experimentos con humanos han surgido numerosos modelos experimentales con animales para simular las condiciones que conducen a una atrofia muscular por desuso (imagen siguiente).

Por ejemplo, los modelos animales de la inmovilización de la extremidad se han utilizado para investigar el impacto de la inactividad muscular en el tamaño y la función muscular.

Se describe que la atrofia muscular por desuso se produce debido tanto al aumento en la proteólisis y una disminución en la síntesis de proteínas musculares (38). Además, el desuso induce a la disminución de la síntesis proteica seguido por un gran aumento en la degradación de las proteínas musculares, debido a la disminución tanto en la síntesis y de la proteólisis.



Las condiciones humanas que promueven la atrofia del músculo esquelético y los correspondientes modelos animales que se utilizan para investigarlos.

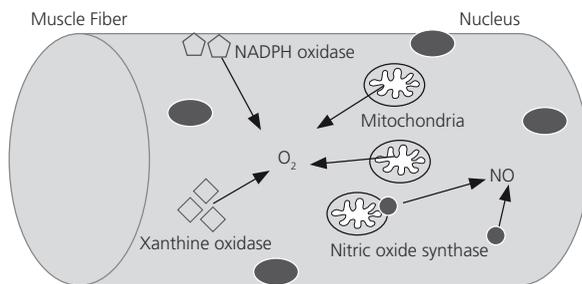
Human Condition Resulting in Muscle Atrophy	Animal Model
Mechanical Ventilation (Diaphragm Unloading)	Mechanical Ventilation
Limb Immobilization	Limb Immobilization
Space Flight	Hind-limb Suspension
Spinal Cord Injury	Denervation / Spinal Cord Isolation
Bed Rest	Hind-limb Suspension

Las especies reactivas de oxígeno actúan desregulando la función sarcoplasmática, también actúa en la mitocondria para influir en la apertura de la permeabilidad mitocondrial de poro de transición a la liberación del citocromo c, también son capaces de inducir la fragmentación del ADN en el músculo esquelético.

Producción de Ros en reposo por los músculos esqueléticos. Cuando la producción de ROS en las células excede la capacidad antioxidante para eliminar estos oxidantes, se produce el estrés oxidativo.

Hasta la década de 1990 se creía que el daño oxidativo no se produce en los músculos inactivos. Sin embargo, muchos estudios indican que el daño oxidativo se produce durante los períodos de falta de uso del aparato locomotor por falta de estimulación, las especies de ROS pueden servir como segundos mensajeros en las vías de transducción de señales celulares que conducen a la proteólisis y la muerte celular.

Diagrama simplificado que ilustra las vías capaces de producir superóxido (O₂⁻) y el óxido nítrico (NO) en el músculo esquelético durante los períodos de inactividad.



Los candidatos para la producción de oxígeno reactivo incluyen la NADPH oxidasa, la xantina oxidasa, y las mitocondrias del músculo. El óxido nítrico es probablemente producido por músculo esquelético de óxido nítrico sintasa.

Sin embargo, los bajos niveles de ROS promueven la adaptación de la célula y la supervivencia, mientras que los altos niveles conducen a la proteólisis y la muerte celular. Uno de los trabajos pionero de Kondo y sus colegas revelaron que la inmovilización de los músculos esqueléticos se asocia con un aumento

de la producción de radicales libres, también ha demostrado que la atrofia muscular por desuso podría retrasarse con antioxidantes. En definitiva podemos decir que la atrofia del musculo esquelético se puede deber a diferentes factores, con la inactividad prolongada en cama, inmovilización y el vuelo espacial. La evidencia vincula al ROS con la atrofia muscular mediada por la regulación de la proteólisis. Por esto se propone que la suplementación con antioxidantes retrasa el efecto de los radicales libres. Sin embargo, se desconocen factores como por ejemplo, ¿Cuál es el papel que cumplen los radicales libres en la atrofia muscular en diferentes músculos esqueléticos del cuerpo?, ¿cuál es la contribución relativa de cada una de las vías de señalización celulares implicadas en la atrofia muscular por desuso?, ¿el estrés oxidativo influye negativamente en la velocidad de la síntesis de proteínas en el músculo esquelético durante los períodos de inactividad?.

Estas son algunas de las interrogantes que no se han estudiado. Hasta la fecha la mayoría de los estudios relacionadas con radicales libres y la atrofia muscular se han centrado en la proteólisis y no está claro si ROS contribuyen a la regulación a la baja de la síntesis de proteínas que se produce durante el desuso en el músculo esquelético, por lo que este es un ámbito interesante para el trabajo futuro.

Al respecto, la evidencia emergente revela que el estrés oxidativo puede inhibir la síntesis de proteínas en varios tipos de células (39). La investigación sobre estos importantes factores nos entregará la información necesaria para desarrollar estrategias terapéuticas para evitar la producción de oxidantes para evitar el daño oxidativo en la fibra muscular durante períodos prolongados de inactividad.

CONCLUSIÓN

A modo de conclusión quisiéramos destacar la importancia del tema tratado en este documento, el cual fue el estrés oxidativo, analizado desde diversos puntos de vista, tales como: estrés oxidativo y actividad física; estrés oxidativo relacionado con algunas enfermedades, y estrés oxidativo en músculo en desuso.

La producción de las Especies Reactivas del Oxígeno, entre ellas radicales libres, es un proceso natural, inevitable y constante; un continuo biológico. Todas las células, independiente de su tipo, están permanentemente produciendo estas moléculas con electrones desapareados.

El daño que los radicales libres provoquen en los diferentes tejidos depende del balance entre los radicales libres y las defensas antioxidantes de que dispone el organismo humano.

El sistema antioxidante provee al organismo de defensas contra la acción dañina de los radicales libres. Estas defensas son múltiples, variadas y operan en diferentes niveles y momentos. La salud de las personas se relaciona con el adecuado balance oxidativo.

Es decir, que radicales libres y antioxidantes se equilibren en modo tal que se minimice el daño y se retarde la aparición de enfermedades.

El ejercicio de alta intensidad induce estrés oxidativo, sin embargo, no hay evidencia suficiente acerca de que afecte la performance deportiva a corto plazo, aunque podría tener consecuencias a largo plazo, no necesariamente negativas sobre la salud.

Los mecanismos de estrés oxidativo inducido por el ejercicio no se comprenden todavía con claridad, a pesar de que estudios recientes sugieren que las proteínas hemo podrían jugar un rol importante como iniciadoras y transductoras del daño por radicales libres.

Aunque la suplementación a corto o largo plazo con vitaminas C y E no posee efecto ergogénico en el ejercicio submáximo, la capacidad aeróbica y la fuerza muscular.

Resulta evidente que hay que realizar nuevas investigaciones, para comprender mejor los efectos y la producción de los radicales libres en el organismo, en factores tales como el estrés oxidativo en el músculo en desuso, así también en patologías como la

diabetes y los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, entre otras.

Este es un tema muy interesante y necesariamente requiere de mayores investigaciones y estudios.

REFERENCIAS.

1. Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasvári M, Nyakas C, Goto S. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. *Free Radic Biol Med* 1999;27: 69-74.
2. Halliwell B, Aeschbach R., Loliger J, Aruoma OI. The characterization of antioxidants. *Food Chem Toxicol* 1995 Jul;33(7):601-17.
3. Yu B. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994;74:139-162.
4. Ji, L. L. Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. *Free Radical Biology & Medicine* 18, 1079-1086. 1995.
5. Gül, M., Atalay, M. and Hänninen, O. Endurance training and glutathione-dependent antioxidant defense mechanism in heart of the diabetic rats. *Journal of Sports Science and Medicine* 2, 52-61. Available from URL: <http://www.jssm.org>. 2003
6. Stadtman ER, Olivero CN. Metal-catalyzed oxidation of protein. *Physiological Consequences*. *J Biol Chem* 1991; 266: 2005-2008.
7. Radicales Libres, Estrés Oxidativo y Defensa Antioxidante Celular Marcia Avello¹, Mario Suwalsky². Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Concepción, 2005 páginas 3,y5.
8. Estrés oxidativo, radicales libres y ejercicio Dr. Abel Murgio – Especialista en Nutrición Deportiva IUSC Barcelona-2005
9. Radicales Libres, Estrés Oxidativo y Defensa Antioxidante Celular Marcia Avello¹, Mario Suwalsky²

Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia,
}2Departamento de Polímeros, Facultad de Ciencias
Químicas, Universidad de Concepción.

10. Anti oxidante fundamental para la salud prof. Hernán Speisky Instituto de Nutrición y tecnología de los alimentos de la Universidad de Chile. 2006.
11. Role of physical exercise in preventing disease and improving the quality of life. Vilberto Stocchi; Pierpaolo De Feo; David A. Hood (Eds) SBN 978-88-470-0375-0 Springer Milan Berlin
12. Fisiología del ejercicio 3° ed, López Chicharro, J, Fernández Vaquero, A, 2006. Editorial Médica Panamericana.
13. Veiga E, Aguilar JA, Clavo B, Llanes L. Radicales libres, formación y daño celular. El sistema antioxidante como protector frente a los radicales libres. *Análisis Clínicos* 1997; 22: 201-216.
14. ANALES DE MEDICINA INTERNA Copyright © 2001 ARAN EDICIONES, S.A. AN. MED. INTERNA (Madrid) [0212-7199(2001) 18: 6; pp 326-335] Vol. 18, N.º 6, pp. 326-335, 2001.
15. Scott K. Powers, Andreas N. Kavazis, and Joseph M. McClung Department of Applied Physiology and Kinesiology, University of Florida, Gainesville, Florida *J Appl Physiol* 102: 2389–2397, 2007; doi:10.1152/jappphysiol.01202.2006. (pág. 2)
16. Adriana del Pilar Urbina-Bonilla, M. (Junio de 2008). New role of free radicals in exercise: another paradox? *Revista Colombiana de Medicina* , 1-13.
17. Finaud J, L. G. (2006.). Oxidative Stress: Relationship with exercise and training. *Sports Med.* , 36:327-58.
18. Vol्लाard N, S. J. (2006). Exercise-induced oxidative stress: Myths, realities and Physiological relevance. *Sports Med.* , 35:1045-62.
19. Richardson RS, N. S. (2001). Skeletal muscle intracellular pO₂ assessed by myoglobin desaturation: response to graded exercise. *J Appl Physiol.* , 91:2679-85.
20. Subudhi AW, D. A. (2007). . Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol.* , 103: 177-83.
21. Vol्लाard NBJ, R. B. (2005). A new sensitive assay reveals that hemoglobin is oxidatively modified in vivo. *Free Radic Biol Med* , 39:1216-28.
22. Bonilla JF, N. R. (2005.). Sport as a cause of oxidative stress and hemolysis. *Colomb Med* , 36: 275-80.
23. Suzuki K, S. H. (1996.). Capacity of circulating neutrophils to produce reactive oxygen species after exhaustive exercise. *J Appl Physiol.* , 81: 1213-22.
24. Peake, J. S. (2004.). Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise-induced oxidative stress. *Exerc Immunol Rev.* , 10: 129-41.
25. Di Meo S, V. P. (2001). Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. *Biol Signals Recept.* , 10: 125-40.
26. Guzy RD, S. P. (2006.). Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp Physiol.* , 91: 807-19.
27. Ke Q, C. M. (2006). Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). *Mol Pharmacol.* , 70: 1469-80.
28. Chandel NS, B. G. (2007.). The cellular basis for diverse responses to oxygen. . *Free Radic Biol Med.* , 42: 165-74.
29. Xu KY, Z. J. (1997.). Oxygen-free radicals directly attack the ATP binding site of the cardiac Na/K-ATPase. *Ann NY Acad Sci.* , 834: 680-3.
30. Andrade FH, R. M. (1998.). Effect of hydrogen peroxide and dithiothreitol on contractile function of single skeletal muscle fibers from the mouse. *J Physiol.* , 509: 567-75.

- 31.** Tiidus PM, H. M. (1995.). Vitamin E status and response to exercise training. *Sports Med.* 20: 12-23.
- 32.** Khassaf M, M. A. (2003.). Effect of vitamin C supplements on antioxidant defence and stress proteins in human lymphocytes and skeletal muscle. *J Physiol.* , 549(Pt 2): 645-52.
- 33.** ML., J. (2008.). Free radicals generated by contracting muscle: By-products of metabolism or key regulators of muscle function? . *Free Radic Biol Med.* , 44: 132-41.
- 34.** Zhou S, Z. Y.-G. (2005.). Muscle and plasma coenzyme Q10 concentration, aerobic power and exercise economy of healthy men in response to four weeks of supplementation. *J Sports Med Phys Fitness.* , 45: 337-46.
- 35.** Scott K. Powers, Andreas N. Kavazis, and Joseph M. McClung Department of Applied Physiology and Kinesiology, University of Florida, Gainesville, Florida *J Appl Physiol* 102: 2389–2397, 2007; doi:10.1152/jappphysiol.01202.2006. (pág. 2)
- 36.** *Diabetes Rev Cubana Invest Biomed* 2001;20(2):93-98
- 37.** Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-12. Heidelberg New York.
- 38.** Booth FW, Seider MJ. Early change in skeletal muscle protein synthesis after limb immobilization of rats. *J Appl Physiol* 47: 974–977, 1979.
- 39.** Patel J, McLeod LE, Vries RG, Flynn A, Wang X, Proud CG. Cellular stresses profoundly inhibit protein synthesis and modulate the states of phosphorylation of multiple translation factors. *Eur J Biochem* 269: 3076–3085, 2002.