Relaciones peligrosas: el estrés oxidativo y la neuroinflamación

Dangerous Relationships: Oxidative Stress and Neuroinflammation

Recepción del artículo: 06/08/2025 • Aceptación para publicación: 23/08/2025 • Publicación: 01/09/2025

Silvia Josefina López Pérez[1]
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6467-9927
Alma Karen Lomeli Lepe[2]
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-4853-5986
José Luis Castañeda Cabral[1]
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7073-5067
Mónica Elisa Ureña Guerrero[1]
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8658-4171

[1]Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias Biologicas y Agropecuarias. Departamento de Biología Celular y Molecular. Instituto de Neurobiología. Guadalajara, Jalisco, México.
[2]Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de los Valles. Departamento de Ciencias de la Salud. Guadalajara, Jalisco, México.

*Autor para correspondencia:
silvia.lperez@academicos.udg.mx

Resumen

El estrés oxidativo y la neuroinflamación son procesos biológicos complejos que contribuyen al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, las cuales pueden desarrollarse de forma silenciosa durante años antes de que se manifiesten síntomas evidentes. El estrés oxidativo se produce cuando la generación de radicales libres, como las especies reactivas de oxígeno (ERO), supera la capacidad antioxidante del organismo. Durante el metabolismo celular, particularmente durante la respiración y la síntesis de ATP a nivel mitocondrial, se generan continuamente radicales libres, lo que hace al cerebro especialmente vulnerable al estrés oxidativo debido a su alta demanda energética.

Por su parte, la neuroinflamación es una respuesta inmunitaria que, en un inicio, resulta adaptativa e intenta restablecer la homeostasis cerebral; sin embargo, su persistencia crónica termina por volverse perjudicial y puede causar daño neuronal. Las células gliales, como la microglía y los astrocitos, desempeñan un papel fundamental en este proceso al producir mediadores inflamatorios. La activación prolongada de estas células desencadena ciclos de estrés oxidativo y neuroinflamación que se retroalimentan y amplifican mutuamente, favoreciendo el daño tisular y la neurodegeneración.

Por lo tanto, la investigación actual en neurociencias explora alternativas terapéuticas, que incluyen compuestos naturales o sintéticos con propiedades antioxidantes o antiinflamatorias, para prevenir o mitigar el daño y disminuir la progresión de la neurodegeneración.

Palabras clave: Neurodegeneración, células gliales, radicales libres, citocinas

Abstract

Oxidative stress and neuroinflammation are complex biological processes that contribute to the development of neurodegenerative diseases. Oxidative stress occurs when the generation of free radicals, such as reactive oxygen species (ROS), exceeds the body antioxidant capacity. Cellular metabolism, especially during respiration and ATP synthesis at the mitochondrial level, continuously generates free radicals, making the brain particularly susceptible to oxidative stress due to its high energy demand. Neurodegenerative diseases can develop silently for years before clear signs or symptoms appear.

Neuroinflammation, on the other hand, is an immune response that is initially adaptative and attempts to restore brain homeostasis, but its chronic persistence is maladaptive and can cause neuronal damage. Glial cells, such as microglia and astrocytes, play a crucial role in producing inflammatory mediators. The prolonged activation of these cells triggers cycles of oxidative stress and neuroinflammation that feedback and amplify each other, contributing to tissue damage and neurodegeneration.

Thus, current neuroscience research is exploring protective therapeutic alternatives that include natural or synthetic compounds with antioxidant or antiinflammatory properties to prevent or mitigate the damage and reduce the progression of neurodegeneration.

Keywords: Neurodegeneration, glial cells, free radicals, cytokines

Introducción

El estrés oxidativo y la neuroinflamación son procesos biológicos que participan en el daño neuronal y en el desarrollo y establecimiento de casi todas las patologías cerebrales, desde un traumatismo craneoencefálico hasta enfermedades crónicas como la epilepsia o neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson o de Alzheimer. Ambos procesos pueden conducir a la muerte de las neuronas, con la consecuente pérdida de funciones cognitivas, motoras o sensitivas, dependiendo del área cerebral involucrada. Los mecanismos de inducción e interacciones de ambos procesos son complejos y reverberantes; y aunque aún no los comprendemos del todo, su caracterización puede favorecer el desarrollo de abordajes terapéuticos más efectivos para el tratamiento de diferentes neuropatologías.

El estrés oxidativo y su relación con la respiración celular

Los seres vivos necesitamos oxígeno para mantener las funciones celulares y sobrevivir. En las mitocondrias, el oxígeno molecular es totalmente reducido mediante la recepción de cuatro electrones, que se combinan con dos protones, para formar agua. Esta reacción ocurre en el complejo IV (citocromo C oxidasa) de la cadena transportadora de electrones, también conocida como cadena respiratoria (Xu *et al.*, 2025). Sin embargo, el proceso de respiración no es perfecto, por lo que en la matriz mitocondrial se acumulan electrones libres que no pasan por la cadena transportadora de electrones, los cuales se unen de forma espontánea a oxígeno molecular que no ha sido completamente reducido (Krishnamurthy *et al.*, 2024), generándose así radicales libres o moléculas con capacidad oxidativa, también conocidas como especies reactivas de oxígeno (ERO) (Millichap *et al.*, 2021) (Figura 1).

Las ERO que más fácil y rápido se forman son: el radical superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo (HO^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). En condiciones fisiológicas adecuadas, estas moléculas son rápidamente neutralizadas por enzimas antioxidantes presentes en las células animales y por agentes antioxidantes de bajo peso molecular (ABPMs), algunos de los cuales están presentes en las células, pero que también pueden obtenerse de la dieta. Las enzimas antioxidantes más importantes son: Superóxido Dismutasa (SOD), Catalasa (CAT) y Glutatión Peroxidasa (GPXs) (Alliwell, 2022); mientras que los ABPMs más importantes son: vitamina C,

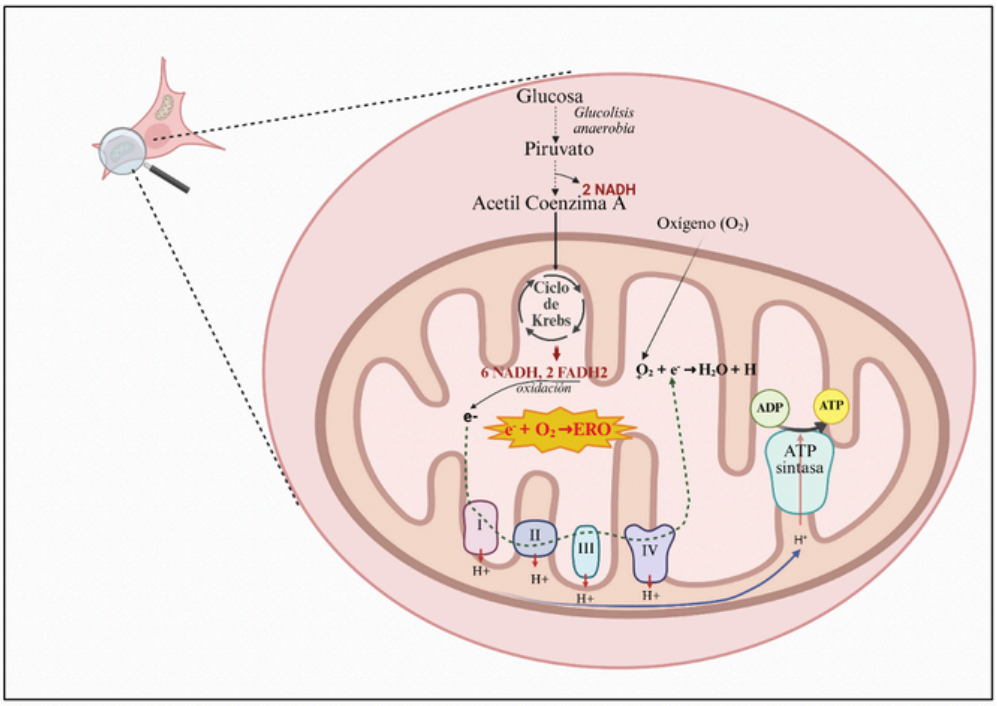

Figura 1. Las ERO se generan como subproductos de la respiración mitocondrial. La glucosa y otros carbohidratos que se consumen en la dieta generan Acetil coenzima A, que alimenta al ciclo de los ácidos tricarboxílicos, también conocido como ciclo de Krebs. A partir de esos procesos, se producen moléculas de dinucleótido reducido de nicotinamida y adenina (NADH) y dinucleótido reducido de flavina y adenina ($FADH_2$), que funcionan como generadores de electrones (e^-) y donadores de protones (H^+). Los e^- fluyen a través de los complejos I (NADH deshidrogenasa), II (succinato deshidrogenasa), III (citocromo bc1) y IV (citocromo c oxidasa) de la cadena respiratoria. Los H^+ se acumulan en el espacio intermembranal de la mitocondria, para generar un gradiente que fluye hacía la matriz mitocondrial y mantiene funcionando a la ATP-sintasa, para generar energía química. Algunos e^- que permanecen en la matriz mitocondrial se unen a oxígeno molecular (O_2) no utilizado, generando especies reactivas de oxígeno (EROs). Generado con Biorender.

vitamina E, carotenoides, flavonoides y glutatión (Jomova *et al*., 2023). Cuando los mecanismos antioxidantes no son suficientes para mantener las ERO en niveles seguros, se genera estrés oxidativo, que además se retroalimenta positivamente para generar más ERO. Debido a su constante y demandante actividad, el cerebro es el órgano que más oxígeno consume (Watts *et al*., 2018), por lo que es particularmente susceptible a la acumulación de ERO, que, al no ser neutralizadas, generan daño neuronal y alteraciones en las funciones cerebrales. Este proceso se ha asociado con la generación, el establecimiento y la progresión de casi todos los desórdenes neurológicos, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas. En este tipo de padecimientos, el estrés oxidativo es parte de proceso lento, acumulativo y progresivo, que puede durar años desarrollándose antes de generar alguna manifestación evidente. Es por eso que este tipo de enfermedades son silenciosas y no presentan síntomas específicos, hasta que se llega a un estado avanzado de deterioro del tejido cerebral, en el cual los pacientes muestran los síntomas característicos de la enfermedad, como el deterioro cognitivo, la pérdida de la memoria y problemas en el control motor, entre otros.

La neuroinflamación y sus mediadores

La inflamación es una respuesta del sistema inmune del organismo, que sucede como un mecanismo de protección ante el daño provocado por una situación potencialmente peligrosa, y es una manifestación del cuerpo tratando de curarse a sí mismo, para regresar al estado de homeostasis. Una inflamación aguda es la que observamos en respuesta a un golpe, una quemadura o una cortadura, aunque también sucede como respuesta a una infección por virus o por bacterias. En estos casos, el sistema inmune se activa, genera inflamación y esto favorece la pronta recuperación del tejido afectado (Han *et al*., 2021).

Existen condiciones que producen una inflamación de largo alcance, crónica, tal es el caso de las alergias, la obesidad, el estrés, la depresión y la contaminación ambiental, entre otros. Bajo condiciones donde el proceso inflamatorio se mantiene activo por mucho tiempo, es más probable que se generen condiciones que terminan por dañar al tejido que se está intentando proteger, haciéndolo más susceptible a las condiciones que disparan respuestas de inflamación aguda. Además, las moléculas que el sistema inmune produce durante el proceso inflamatorio promueven la generación de ERO y el estrés oxidativo, que en algún momento saturarán al sistema antioxidante propio del organismo e iniciarán la destrucción, lenta pero progresiva, de las células (Han *et al*., 2021).

El cerebro también se inflama como respuesta a situaciones que pueden no ser evidentes, como cuando sucede un trauma craneoencefálico o cuando hay deshidratación. Incluso factores ambientales o lesiones que sucedieron en algún momento de nuestra vida, inclusive durante el desarrollo embrionario, pueden llegar a generar inflamación en el cerebro. Además, en los procesos inflamatorios como en muchos otros, tanto la genética como la regulación epigenética de cada individuo juegan un papel importante (Han *et al*., 2021), por lo que realmente no es posible determinar la causa de un proceso inflamatorio crónico en el cerebro, tampoco es posible hasta el momento percatarnos de que tal cosa está sucediendo, sino hasta que el daño producido por la neuroinflamación está muy avanzado. En el cerebro, la respuesta inflamatoria está mediada por las células gliales, particularmente la microglía y los astrocitos. Estas células, además de funcionar como sostén metabólico y estructural de las neuronas, se activan y adoptan nuevas funciones de defensa al detectar una amenaza. Las células de la microglía constituyen la primera línea de defensa ante patógenos invasores o moléculas liberadas por el tejido dañado (Barnaus *et al*., 2020; de Fraga *et al*., 2021), que detectan por medio de receptores particulares que expresan en sus membranas plasmáticas. Al reconocer las señales de daño, los receptores activan vías de señalización intracelular que conducen a las células microgliales a adquirir una morfología ameboide, migrar al sitio de daño, desplegar funciones fagocíticas y producir diversas moléculas proinflamatorias (Zhao *et al*., 2025). De forma similar, como respuesta a señales de daño que pueden provenir de la circulación sanguínea o del propio tejido cerebral, los astrocitos se activan y cambian de forma, en un proceso conocido como astrogliosis reactiva, que en un primer momento contribuye a contener la lesión, al limitar la propagación del daño más allá del sitio inicial, a través de la formación de cicatrices gliales, que, si bien separan el tejido sano del dañado, también interfieren con la comunicación neuronal y la reparación tisular (Zhang *et al.*, 2021).

Bajo estas condiciones, la microglía y los astrocitos activados generan moléculas específicas para coordinar una respuesta de carácter inmunológico, que implica la activación de múltiples factores de transcripción, tales como el factor nuclear kappa B (NF-κB), la familia de la proteína activadora 1 (AP-1) y la familia del factor regulador del interferón (IRF), que a su vez, median la producción de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), una gran variedad de interleucinas (IL), como la IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-18, y quimiocinas como la C1q, CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9 y CXCL10 (Figura 2) (Barnaus *et al.*, 2020).

Una relación peligrosa

La función principal de la neuroinflamación es proteger al tejido cerebral de cualquier daño; sin embargo, cuando la situación no se resuelve en un tiempo corto, la inflamación prevalece y pierde algo de su sentido inicialmente protector. Las células de la microglía tienden a favorecer la presencia de astrocitos con fenotipo neurotóxico, denominados astrocitos A1 (Gao *et al.*, 2023; Liddelow *et al*., 2017), mediante la producción continua de IL-1α, TNFα y C1q (Lawrence *et al*., 2023), que mantienen

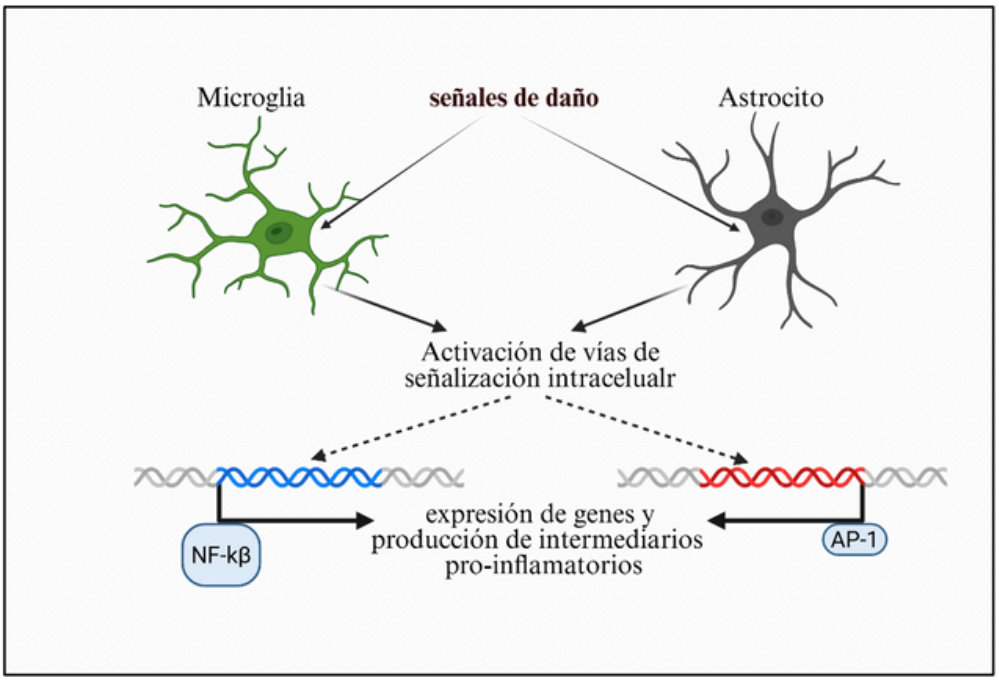

Figura 2. La respuesta a las señales de daño. En el interior de astrocitos y microglía se activan cascadas de señalización intracelular como respuesta a la detección de señales de daño, que inducen la actividad de los factores de transcripción NF-kβ y AP-1, para iniciar la expresión de los genes necesarios para la producción de moléculas mediadoras de inflamación. Generado con Biorender.

la activación constante de la señalización mediada por el factor nuclear kappa B en los astrocitos, lo que resulta en neurodegeneración (Fan *et al*., 2021; Mohammad *et al*., 2024). A su vez, los astrocitos podrían regular la actividad de la microglía a través de la IL-10 y el factor de crecimiento transformante β (TGFβ) (Mohammad *et al*., 2024). Al paso del tiempo, la presencia de estos ciclos iterativos amplifica la producción de ERO y de otras moléculas oxidativas por parte de los astrocitos y la microglía, formando un círculo estrés oxidativo-inflamatorio que se retroalimenta y se autoperpetúa (Figura 3). Estos dos procesos son los que, de acuerdo con la evidencia científica, caracterizan el surgimiento de varias enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, la esclerosis múltiple, la epilepsia, etc.

Es difícil identificar cual que de ellos aparece primero en una patología, siendo lo más probable su aparición casi simultánea y muy temprano en las enfermedades neurodegenerativas, que toman años antes de manifestarse, permitiendo que el estrés oxidativo y la neuro inflamación se diseminen lentamente por todo el cerebro, afectando implacable y silenciosamente sus funciones.

¿Qué podemos hacer?

Hasta el momento, no es posible prever que una persona desarrollará un padecimiento neurodegenerativo en algún momento de su vida, con excepción de quienes tienen una fuerte influencia genética; aun así, es imposible asegurar que la enfermedad aparecerá o cómo se desarrollará. Sin embargo, existe una relación entre algunas condiciones ambientales y de salud que parecen favorecer el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa, entre las que se cuentan la diabetes (Santiago *et al*., 2023), el consumo de drogas de abuso (Correia *et al*., 2022), la exposición prolongada a metales pesados (aluminio, plomo), gases industriales o insecticidas organofosforados (Li *et al*., 2023), el estado de la microbiota intestinal (Loh *et al*., 2024), etc. Ante la variedad de elementos que se han relacionado con la aparición de una enfermedad neurodegenerativa, lo más prudente es fomentar estilos de vida sanos que mantengan nuestro cuerpo libre de elementos nocivos en la medida de lo posible, o que favorezca la eliminación de estos de manera pronta y segura, pues aunque existen múltiples medicamentos para tratar estas enfermedades, todos ellos están diseñados para atacar algunos de los síntomas, pero no se cuenta aún con ningún fármaco o terapia que ofrezca una cura definitiva. Es por esto que alrededor del mundo se realizan actualmente múltiples investigaciones enfocadas en comprender mejor los componentes celulares y moleculares del estrés oxidativo y la neuroinflamación, así como sus complejas interacciones, lo que ha permitido proponer varios abordajes terapéuticos como medidas preventivas o paliativas, con buenos resultados. Se está trabajando con trasplantes de células madre, compuestos antioxidantes y antiinflamatorios de origen natural, moléculas sintéticas, etc. En un futuro cercano

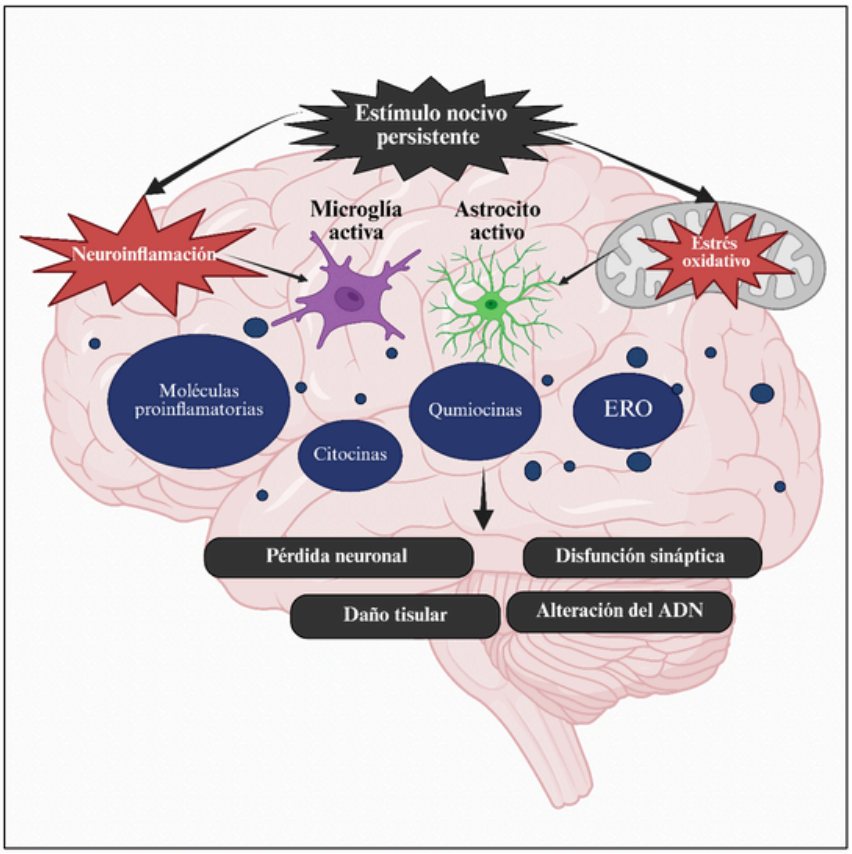

Figura 3. Relación entre astrocitos y microglía. La persistencia de los estímulos dañinos favorece la mutua activación de los astrocitos y la microglía, a través de las moléculas que estas células producen en respuesta a las señales de daño, las cuales también generan pérdida neuronal, disfunción sináptica, alteración en el DNA y daño tisular, procesos que subyacen a las enfermedades neurodegenerativas. Generado con Biorender.

deberán probarse estas alternativas en ensayos clínicos más amplios en humanos, encaminando la investigación hacia propuestas terapéuticas pertinentes y seguras para la protección de la función cerebral.

Conclusión

En síntesis, la evidencia científica señala que el estrés oxidativo y la neuroinflamación constituyen procesos centrales en la génesis y progresión de las enfermedades neurodegenerativas, en los cuales los astrocitos y la microglía se han revelado como protagonistas centrales en la intrincada red que subyace a estos. La interacción dinámica entre estas células se transforma en una relación que puede fomentar la perpetuación del daño neuronal cuando los estímulos nocivos persisten en condiciones patológicas, y son la base común de diversas enfermedades neurodegenerativas. En ese sentido, los estudios realizados por nuestro grupo, buscando regular la actividad de astrocitos y microglía con compuestos antioxidantes y antiinflamatorios de origen natural, han contribuido a la comprensión de estos mecanismos. Hemos evidenciado, por ejemplo, el papel modulador del veneno de abeja (Lomeli-Lepe *et al*., 2024) y antocianinas derivadas de *Hibiscus sabdariffa* (Ruelas-Montes 2024) sobre la activación microglial y la respuesta de astrocitos en modelos experimentales de neuroinflamación, y continuamos trabajado con estos y otros compuestos con resultados promisorios a nivel de neuroprotección.

Literatura citada

- Bernaus, A., Blanco, S., y Sevilla, A. (2020). Glia Crosstalk in Neuroinflammatory Diseases.*Frontiers in Cellular Neuroscience* 14:209. https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00209
- Correia, B., Fernandes, J., Botica, M., Ferreira, C., y Quintas, A. (2022). Novel Psychoactive Substances: The Razor's Edge between Therapeutical Potential and Psychoactive Recreational Misuse. *Medicines (Basel)* 9:19. https://doi.org/10.3390/medicines9030019.
- de Fraga, L., Tassinari, I., Jantsch, J., Guedes, R., y Bambini-Junior, V. (2021). A Picture is Worth a Thousand Words: The Use of Microscopy for Imaging Neuroinflammation. *Clinical Experimental Immunology* 206:325. https://doi.org/10.1111/cei.13669.
- Fan, Y.-Y., y Huo, J. (2021). A1/A2 Astrocytes In Central Nervous System Injuries and Diseases: Angels Or Devils? *Neurochemistry International,* 148: 105080. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105080.
- Gao, C., Jiang, J., Tan, Y., y Chen, S. (2023), Microglia in Neurodegenerative Diseases: Mechanism and Potential Therapeutic Targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 8:359. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01588-0.
- Halliwell, B. (2022). Reactive Oxygen Species (ROS), Oxygen Radicals and Antioxidants: Where are We Now, Where is the Field Going and Where Should We Go? *Biochemical and Biophysical Research Communications* 633:17. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.08.098.
- Han, V. X., Patel, S., Jones, H. F., Nielsen, T.C., Mohammad, S.S., Hofer, M. J., Gold, W., Brilot, F., Lain, S. J., Nassar, N., y Dale, R. C. (2021), Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Translational Psychiatry.* 11(1):71. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01198-w.
- Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S., Alwasel, S., Nepovimova, E., Kuca, K., y Valko, M. (20239. Reactive Oxygen Species, Toxicity, Oxidative Stress, and Antioxidants: Chronic Diseases and Aging. *Archives of Toxicology* 97:2499. https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9.
- Krishnamurthy, H.K., Pereira, M., Rajavelu, I., Jayaraman, V., Krishna, K., Wang, T., Bei, K., y Rajasekaran, J.J. Oxidative stress: fundamentals and advances in quantification techniques. *Frontiers in Chemistry* 12:1470458. https://doi: 10.3389/fchem.2024.1470458.
- Lawrence, J., Schardien, K., Wigdahl, B., y Nonnemacher, M. (2023). Roles of Neuropathology-associated Reactive Astrocytes: A Systematic Review. *Acta Neuropathologica Communications* 11:42. https://doi.org/10.1186/s40478-023-01526-9.
- Li, K., Geng, Y., Lin, B., y Xi, Z. (2023). Molecular Mechanisms Underlying Mitochondrial Damage, Endoplasmic Reticulum Stress, And Oxidative Stress Induced by Environmental Pollutants. *Toxicology Research (Camb)* 12:1014. https://doi.org/10.1093/toxres/tfad094.
- Liddelow, S., Guttenplan, K., Clarke, L., Bennett, F., Bohlen, C., Schirmer, L., et al. Neurotoxic Reactive Astrocytes Are Induced by Activated Microglia. *Nature* 541:481. https://doi.org/10.1038/nature21029.
- Loh, J., Mak, W., Tan, L., Ng, C., Chan, H, Yeow, S., Foo, J., Ong, Y., How, C., y Khaw, K. (2024). Microbiota-gut-brain Axis and Its Therapeutic Applications in Neurodegenerative Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 9:37. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1.
- Lomeli-Lepe A.K., Castañeda-Cabral J.L., Ureña-Guerrero M.E., Gudiño-Cabrera G., y López-Pérez S.J. (2024). Bee Venom Reduces Early Inflammation and Oxidative Stress Associated with Lipopolysaccharide-induced Alpha-synuclein in the Substantia Nigra-striatum Axis. *Cell Biochemistry and Biophysics* 83:1185. https://doi.org/10.1007/s12013-024-01552-x
- Millichap, L., Damiani, E., Tiano, L., y Hargreaves, I. (2021). Targetable Pathways for Alleviating Mitochondrial Dysfunction in Neurodegeneration of Metabolic and Non-Metabolic Diseases. *International Journal of Molecular Science* 22:11444. https://doi.org/10.3390/ijms222111444.
- Mohammad, Z., Yudin, S., Goldberg, B., Serra, K., Klegeris, A. (2024). Exploring Neuroglial Signaling: Diversity of Molecules Implicated in Microglia-To-Astrocyte Neuroimmune Communication. *Reviews in Neuroscience* 36:917. https://doi.org/10.1515/revneuro-2024-0081
- Ruelas-Montes C.A. (2024) Efectos del extracto de Hibiscus sabdariffa sobre los niveles de TNF-α, IL-1β e IL-6 en la corteza prefrontal y el hipocampo de ratas macho con hiperglucemia. Tesis de Licenciatura, Universidad de Guadalajara.
- Santiago, J., Karthikeyan, M., Lackey, M., Villavicencio, D., y Potashkin, J. (2023). Diabetes: A Tipping Point in Neurodegenerative Diseases. *Trends in Molecular Medicine* 29:1029. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.09.005.
- Watts, M., Pocock, R., y Claudianos, C. (2018). Brain Energy and Oxygen Metabolism: Emerging Role in Normal Function and Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 11:216. https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00216.

- Xu, X., Pang, Y., y Fan, X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy,* 10:190. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02253-4.
- Zhang, Z., Zhou, H., y Zhou, J. (2021). Neuritin Inhibits Astrogliosis to Ameliorate Diabetic Cognitive Dysfunction. *Journal of Molecular Endocrinology,* 66:259. https://doi.org/10.1530/JME-20-0321.
- Zhao, J., Zhou, Y., Zhou, C., Zhan, K., Yang, M., Wen, M., y Zhu, L. (2025). Revisiting The Critical Roles of Reactive Microglia in Traumatic Brain Injury. *International Journal of Surgery* 111:3942. https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002420.